# Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und essentieller Hypertonie

Untersuchungen über das Verhalten der Glucose, der nicht veresterten Fettsäuren und des immunologisch meßbaren Insulins nach intravenöser Glucosebelastung und intravenösem Tolbutamidtest bei normalgewichtigen Hypertonikern

**Horst Lorenz Fehm**

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0049

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

# Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und essentieller Hypertonie

## Untersuchungen über das Verhalten der Glucose, der nicht veresterten Fettsäuren und des immunologisch meßbaren Insulins nach intravenöser Glucosebelastung und intravenösem Tolbutamidtest bei normalgewichtigen Hypertonikern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
**Horst Lorenz Fehm**
aus
**Nürnberg**

München
1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Schwarz
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel
Dekan: Prof. Dr. F. Marguth
Tag der mündlichen Prüfung: 12. Nov. 1968

Herrn Prof. Dr. K. Schwarz danke ich für die Überlassung des Themas. Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. P. Dieterle, der mich unermüdlich unterstützt, beraten und ermuntert hat. Für freundliche Hilfe danke ich Fr. Haag und Herrn J. Henner.

# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S


| | |
|---|---|
| Abkürzungsverzeichnis | S. 4 |
| I. Einleitung | S. 5 |
| II. Methodik | S. 7 |
| III. Ergebnisse | S. 16 |
| IV. Betrachtungen zur Kinetik | S. 23 |
| V. Abbildungen und Tabellen | S. 36 |
| VI. Diskussion | S. 63 |
| Zusammenfassung | S. 68 |
| Literaturverzeichnis | S. 69 |
| Lebenslauf | -- |

# A B K Ü R Z U N G S V E R Z E I C H N I S

| | |
|---|---|
| NFS | nicht veresterte Fettsäuren |
| GT | Glucosetoleranz |
| i.v.-GB | intravenöse Glucosebelastung |
| i.v.-TT | intravenöser Tolbutamidtest |
| IMI | immunologisch meßbares Insulin |
| Nü- | Nüchtern- |
| t | Zeit in Minuten |
| KG | Körpergewicht |
| S.E.M. | standard error of the mean |
| WHO | World Health Organisation |

UNIV. LEIDEN FIBL

# I. E I N L E I T U N G

Die Trias Adipositas, Diabetes mellitus und Hypertonie ist seit langem eine geläufige klinische Erfahrung. Schon 1910 wies NEUBAUER (60) auf die erhöhte Koinzidenz dieser Erkrankungen hin. Die dieser Erstmitteilung folgenden Publikationen von HÄRLE (32), HERRLICK (36), MOHLER (57), O'HARE (63) und ROMCKE (68) bestätigten diese Beobachtung. Auch aus jüngerer Zeit lassen sich viele Publikationen zitieren, die auf eine auffallende Häufung von Hypertonie und verminderter Glucosetoleranz hinweisen, wobei häufig auch ein latenter oder asymptomatischer Diabetes in die Untersuchung mit einbezogen ist, so von BÖHLE ( 5 ), DRAZIN (23), KOBAYASHI (49), WAHLBERG (77) und HIRATA et al. (38). Besonders erwähnt werden soll CONARD (13), der 1955 die intravenöse Glucosebelastung bei zahlreichen Gruppen von Patienten mit verschiedenen Erkrankungen durchführte und auch damals bereits auf die verminderte Glucosetoleranz bei der Hypertonie hinwies.

Wie in den zuvor genannten Arbeiten sind auch bei CONARD übergewichtige Patienten aus der Betrachtung nicht ausgeschlossen. Es ist aber bekannt, daß Adipositas alleine bereits zu Veränderungen des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels führt. Deswegen kann aus diesen Untersuchungen keine eindeutige Antwort auf die Frage erhalten werden, ob eine primäre Korrelation zwischen Hypertonie und endokrin- metabolischer Störung besteht. Zur Klärung dieser Frage untersuchten wir deshalb bei einer ausgewählten Gruppe von normalgewichtigen Patienten mit erhöhtem Blutdruck die Glucosetoleranz und das Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren und des immunologisch messbaren Insulins nach intravenöser Gabe von Glucose und Tolbutamid.

Wir führten bei jedem Probanden sowohl eine intravenöse Glucosebelastung als auch einen intravenösen Tolbutamidtest durch. Dadurch hofften wir, vergleichende Aussagen über diese beiden Tests machen zu können. Zum anderen untersuchten wir das Verhalten der genannten Metaboliten im gleichen Zeitraum während dieser beiden Tests. Dadurch können eventuell gesetzmäßige Beziehungen zwischen diesen Metaboliten aufge-

deckt werden. Weiterhin macht das Studium von Verläufen anstatt von Einzelwerten Aussagen über die Dynamik des Stoffwechselgeschehens möglich.

## II. M E T H O D I K

Die Untersuchungen wurden an Patienten der II. Medizinischen Klinik der Universität München und an gesunden Studierenden morgens zwischen 8 und 11 Uhr durchgeführt. Die Probanden standen unter Grundumsatzbedingungen: neben strenger Bettruhe und Nahrungskarenz vom Vorabend bis zum Ende der Untersuchung wurde ihnen strenges Rauchverbot auferlegt, weil bekannt ist, daß vor allem das Zigarettenrauchen über adrenerge Reize eine starke Lipolyse bewirkt (46,58). Patienten, die wegen der notwendigen Manipulationen oder aus anderen Gründen psychisch erregt waren, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Es ist bekannt, daß eine Reihe von Krankheiten und Faktoren die Glucosetoleranz beeinflussen kann. Bei unseren Untersuchungen mußten deshalb weiterhin folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Ausschluß von Zuständen, die entsprechend den Definitionen der WHO als potentieller Diabetes bezeichnet werden müssen. Patienten mit manifestem Diabetes wurden selbstverständlich nicht in die Untersuchung einbezogen.
2. Normales Gewicht. Zugrundegelegt wurden die Durchschnittsgewichte nach Society of Actuaries (Herg.), Build and Blood Pressure Study, Bd.1, Chigago (1959), entnommen aus Documenta Geigy (1962). Die größte Abweichung in Richtung Adipositas beträgt bei der Gruppe der Normotoniker 12,4 kg, bei den Hypertonikern 15,1 kg. Das durchschnittliche relative Gewicht beider Gruppen ist gut vergleichbar (siehe Tabelle 1).
3. Die Probanden sollten ein bestimmtes Alter nicht überschritten haben und die Altersverteilung in beiden Gruppen etwa gleich sein. Der älteste Proband der Gruppe Normotoniker war 65, der der Hypertoniker 66 Jahre alt. Das Durchschnittsalter ist auch hier gut vergleichbar (siehe Tabelle 1).
4. Die Patienten durften nicht an Krankheiten leiden, die erfahrungsgemäß zu einer verminderten Glucosetoleranz führen, wie z.B. Lebererkrankungen, akute oder chronische

Infektionskrankheiten, Tumoren, Pankreatitiden u.a. (13, 48).

5. Die Probanden durften nicht länger dauernd immobilisiert sein ( 30 ).

Die normotone Vergleichsgruppe setzt sich aus folgenden Personen zusammen: gesunde Studierende, Patienten mit einer vegetativen Labilität, mit psychiatrischen Leiden, mit Diskushernien sowie Patienten mit geringfügigen Störungen am Magen-Darm-Trakt.

Die Gruppe der Hypertoniker bestand aus Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 150 mmHg oder einem diastolischen über 100. Eine renale Genese des Hochdrucks oder andere Störungen, die mit erhöhten Blutdruckwerten einhergehen, konnten im Rahmen der klinischen Untersuchungen ausgeschlossen werden. Stets lag also eine "essentielle Hypertonie"vor. Soweit die Patienten Medikamente erhielten, wurden diese vom Vorabend bis zum Ende der Untersuchung abgesetzt. Da manche Medikamente, zumal die Benzothiadazinderivate, einen diabetogenen Effekt haben (35), werden alle Medikamente, die der Patient im fraglichen Zeitraum vor den Tests einnahm, in der nachfolgenden kurzen Fallschilderung genannt. Daraus geht hervor, daß 9 der 20 untersuchten Hypertoniker keinerlei Medikamente erhielten und nur 3 geringe Dosen von Thiaziden. "RR" bedeutet den unter Normalbedingungen gemessenen maximalen Blutdruck in mm Hg, die Zahl dahinter, wie lange dem Patienten das Bestehen eines erhöhten Blutdrucks bekannt ist.

Fallschilderung: Hypertoniker

1. S.M., ♂, RR 180/80, 4 Jahre, $k_G$ = 1,15;
   Medikamente: keine
2. H.R., ♂, RR 165/100, 0,5 Jahre, $k_G$ = 1,18;
   Medikamente: Sembrina$^R$ 3 x 1 Tabl. (1 Tag nach i.v.-GB und 1 Tag vor i.v.-TT)
   Begleitkrankheit: vegetative Labilität
3. R.J., ♂, RR 210/140, 15 Jahre, $k_G$ = 1,15;
   Medikamente: Esidrix$^R$ 1 Tabl., Nepresol$^R$ 3 x 1 Tabl., Serpasil$^R$ 2 x 1 Tabl.
   Nebenbefund: Hypertonie wahrscheinlich renal fixiert.

4. H.O., ♀, RR 210/150, 2 Jahre, $k_G$ = 1,06;
   Medikamente: Lanicor$^R$ 3 x 0,5 Tabl., Serpasil$^R$ 1 Tabl., Nepresol$^R$ 3 x 1 Tabl., Terbolan$^R$ 2 x 1 Tabl., Recavan$^R$ 3 x 1 Tabl., Bonamine$^R$ 3 x 1 Supp.
   Begleitkrankheit: hypoxisch-cerebrale Erweichungsherde
5. M.S., ♂, RR 200/140, 3 Jahre, $k_G$ = 0,69;
   Medikamente: Lanicor$^R$ 3 x 1 Tabl.
6. P.J., ♂, RR 200/140, 5 Jahre, $k_G$ = 0,67:
   Medikamente: keine
   Begleitkrankheit: Angina-pectoris-Anfälle
7. S.E., ♀, RR 235/150, 5 Jahre, $k_G$ = 0,81;
   Medikamente: Presinol$^R$ 4 x 1 Tabl.
   Begleitkrankheiten: cerebrale Durchblutungsstörungen bei Cerebralsklerose, Hypertonie jetzt fixiert.
8. S.K., ♂, RR 210/120, 8 Jahre, $k_G$ = 1,12;
   Medikamente: Serpasil$^R$ 3 x 1 Tabl., Presinol$^R$ 3 x 1 Tabl., Ismelin$^R$ 1 Tabl. (1 Tag nach i.v.-GB und 1 Tag vor i.v.-TT)
   Befund: Hypertonie jetzt renal fixiert
9. S.F., ♂, RR 200/125, 1 Jahr, $k_G$ = 1,49;
   Medikamente: Modenol$^R$ 3 x 1 Tabl., Presinol$^R$ 1 Tabl.,
10. S.N., ♂, RR 175/90, 1 Jahr, $k_G$ = 1,22;
    Medikamente: keine
    Nebenbefund: reaktive Hepatitis
11. R.A., ♂, RR 165/80, $k_G$ = 1,35;
    Medikamente: keine
12. M.E., ♂, RR 185/85, 3 Jahre, $k_G$ = 1,79;
    Medikamente: keine
13. B.R., ♀, RR 230/100, 2 Jahre, $k_G$ = 1,28;
    Medikamente: Presinol$^R$ 3 x 1 Tabl., Nepresol$^R$ 1 x 1 Tabl., Lasix$^R$ 1 Tabl. (1 Tag nach i.v.-GB und 1 Tag vor i.v.-TT), Aldactone 8 x 1 Drg.;
    Diagnose: Verdacht auf Pancreascarzinom, aber $k_G$-Wert normal!
14. G.H., ♂, RR 225/ 175, 1 Jahr, $k_G$ = 1,82;
    Medikamente: Paraxin$^R$, Serpasil$^R$ 2 x 1 Tabl., Nepresol$^R$ 1 Tabl.;

15. B.L., ♀, RR 200/110, 20 Jahre, $k_G$ = 1,62;
    Medikamente: Presinol$^R$ 2 x 1 Tabl.;
    Begleitkrankheiten: pectanginöse Beschwerden, Eisenmangelanämie;
16. K.M., ♀, RR 180/90, $k_G$ = 1,88;
    Medikamente: keine
    Bemerkung: die Patientin hatte gerade eine Virusmeningitis überstanden.
17. D.G., ♂, RR 185/135, $k_G$ = 1,73;
    Medikamente: keine
    Nebenbefund: Verdacht auf hirnatrophischen Prozeß.
18. W.G., ♂, RR 180/110, $k_G$ = 0,96;
    Medikamente: keine
    Bemerkung: traumatische Halsmarkverletzung mit inkomplettem Querschnitt; der Patient ist seit 4 Wochen bettlägerig!
19. G.J., ♂, RR 200/110, $k_G$ 3 0,69;
    Medikamente: Tanderil$^R$, Novalgin$^R$;
    Begleitkrankheit: abklingende Osteomyelitis;
20. E.J., ♂, RR 160/90, $k_G$ = 0,67;
    Medikamente: keine
    Bemerkung: labiler Hypertonus, abszedierende Akne.

Durchführung der intravenösen Glucosebelastung

Unter den oben angegebenen Vorbedingungen wurde den Probanden zunächst eine Nüchternblutprobe entnommen. Dann wurde pro kg Körpergewicht 1 ml einer 50%igen Glucoselösung in eine Armvene infundiert. Diese Lösung wurde jeweils auf 150 ml mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt. Der Infusionsvorgang sollte nach längstens 3 bis 4 Minuten abgeschlossen sein. Von der 5. Minute an wurden aus der gleichen Kanüle alle 10 Minuten bis zur 85. etwa 20 ml Blut zur Bestimmung der Glucose, der NFS und des IMI entnommen. Um die Kanüle offenzuhalten infundierten wir während des ganzen Tests langsam physiologische Kochsalzlösung, sodaß davon etwa 200 ml verbraucht wurden. Damit wurde zusätzlich verhindert, daß an oder in der Kanüle Reste der Glucoselösung hängen blieben. Mit dieser Technik kam es nie zu einer Thromophlebitis.

Auswertung:

Der Abfall der Glucosekonzentration $C_t$ nach einer i.v.-GB erfolgt annähernd nach den Gesetzen einer e-Funktion und kann damit durch die Gleichung beschrieben werden:

$$C_t = C_o \cdot e^{-kt} ;$$

$C_o$ ist die nur durch Interpolation zu ermittelnde Glucosekonzentration unmittelbar nach Beendigung des Infusionsvorganges.(die Zeit t = 0;). In einem semilogarithmischen Koordinatensystem stellt sich eine e-Funktion als Gerade dar. Zeichnet man deshalb die Ergebnisse der Blutzuckerbestimmung auf semilogarithmisches Papier, wobei die Glucosekonzentration auf der logarithmisch unterteilten Ordinate, die Zeit t auf der Abszisse abgetragen wird, so läßt sich aus den Meßwerten eine Gerade konstruieren. Aus dieser kann man die Halbwertszeit T der applizierten Glucoseladung, d.h. die Zeit, innerhalb der eine beliebige Glucosekonzentration auf die Hälfte absinkt, unmittelbar ablesen. Der 5-Min.-Wert wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt, da nach FRANCKSON et al. (26) erst ab der 15. Minute mit einer ausreichend gleichmäßigen Verteilung der Glucose zu rechnen ist.
Setzt man die so ermittelte Halbwertszeit T in die obige Gleichung ein, wobei für $C_t$ $\frac{1}{2}C_o$ eingesetzt werden kann, so erhält man für k:

$$k = \frac{\ln 2}{T} = \frac{0{,}693}{T} ;$$

Die Konstante k charakterisiert die Abfallssteilheit einer e-Funktion. Sie kann daher als Maß für die Geschwindigkeit der Glucoseelimination genommen werden. Mit 100 multipliziert nennt men k den Glucoseassimilations-koeffizienten $k_G$. Für die Beurteilung gilt nach den Erfahrungen von SCRIBA und SCHWARZ (19, 71 ):

| | |
|---|---|
| $k_G > 1{,}2$ | normal |
| $k_G < 1{,}0$ | diabetische Stoffwechsellage |
| $1{,}0 < k_G < 1{,}2$ | verdächtig auf diabetische Stoffwechsellage |

Durchführung des intravenösen Tolbutamid-Tests

Pro kg Körpergewicht wurden den Probanden 10 mg oder 25 mg Tolbutamid nach Abnahme einer Probe zur Bestimmung der Nüwerte rasch injiziert. Anschließend wurde alle 10 Minuten bis zur 60. Blut entnommen. Erforderliche Vorbedingungen und Technik der Blutentnahme sind die gleichen wie bei der i.v.-GB.

Auswertung:

Die Auswertung des Tolbutamidtests erfolgte nach dem von LANGE und KNICK (53) angegebenen Verfahren durch Bestimmen des $T_3$-Wertes. Abweichungen ergaben sich insofern, als wir die verwendeten Tolbutamidmengen vom Körpergewicht abhängig machten. Die Dignitität des von LANGE und KNICK angegebenen Grenzwertes zwischen normaler und diabetischer Stoffwechsellage mit $T_3 = -1{,}5$ wird damit für unsere Ergebnisse fragwürdig. Außerdem haben wir in Abweichung vom Orginal die Glucosekonzentration auch zum Zeitpunkt 10 und 50 Minuten bestimmt und nicht durch Interpolation ermittelt. Diese Abweichungen sind für unsere Zwecke insofern belanglos, als wir den $T_3$-Wert zur Beurteilung der Stoffwechsellage nicht verwenden, sondern nur in Beziehung zum $k_G$-Wert betrachten. Selbstverständlich ist die verwendete Tolbutamiddosis jeweils angegeben.

---

Die i.v.-GB und der i.v.-TT wurden in einem Abstand von mindestens 2 Tagen durchgeführt. Stets wurde die i.v.-GB vorangestellt.

Bestimmung der Glucose:

Die Bestimmung der Glucose erfolgte mit der Boehringer-Test-Kombination TC-M (Farbtest) in Anlehnung an FROESCH und Mitarb. (27). Zugrunde liegt die enzymatische Oxydation der Glucose; das dabei entstehende Wasserstoffperoxyd wird zur Oxydation eines Leuko-Farbstoffes herangezogen. Die photometrisch zu bestimmende Intensität des Farbstoffs ist proportional der Glucosekonzentration.

Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren

Die Bestimmung der NFS im Serum erfolgte nach der von DOLE und MEINERTZ (20) angegebenen Methode

Reagentien:

I. Isopropylalkohol p.a. (Merck)
II. n-Heptan p.a. (Merck)
III. 1n-Schwefelsäure p.a.
IV. Extraktionslösung: 40 Teile Isopropylalkohol + 10 Teile Heptan (II) + 1 Teil Schwefelsäure (III)
V. absoluter Äthylalkohol p.a. (Merck), möglichst frisch
VI. Indikatorlösung: 0,01 %ige (ungefähr!) Tymolblaulösung, jeweils frisch hergestellt aus einer Suspension von 0,1 g Tymolblau in 100 ml Wasser, indem man 1 Teil dieser Suspension mit 9 Teilen Äthanol (V) verdünnt.
VII. Alkali-Lösung: 0,018n-NaOH. 1,8 ml einer frischen 1n-NaOH-Lösung werden mit aqua dest., das durch 15-minutiges Kochen $CO_2$-frei gemacht wurde, auf 100 ml aufgefüllt. Die Lösung wurde mindestens jede 2. Woche frisch hergestellt.
VIII. 0,018n-$H_2SO_4$ p.a.
IX. Standardlösung: 585 µval NFS pro Liter. 49,99 mg kristalline Palmitinsäure, MG 256,42, werden in 1000 ml n-Heptan gelöst.

Ausführung:

In ein 50-ml-Erlenmeyerkölbchen mit Schliffstopfen werden nacheinander 2 ml Serum und 10 ml der Extraktionslösung (IV) pipettiert, kräftig geschüttelt und mindestens 10 Minuten stehen gelassen. Da bei jeder Versuchsreihe Leerwert- und Standardlösungen mitlaufen, kommen in 2 Erlenmeyerkölbchen statt Serum je 2 ml aqua dest.. Nun werden in die Kölbchen 6 ml Heptan (II) und 4 ml aqua dest. gegeben mit Ausnahme der Standardlösung: hier gibt man statt des Heptan 6 ml der Standardlösung (IX) zu. Nach jedem dieser Arbeitsgänge wird wiederum kräftig geschüttelt. Nach Umfüllen in ein Reagenzglas bilden sich 2 Phasen; die obere Schicht entspricht mengenmäßig dem eingesetzten Heptan und enthält gelöst die NFS.

Von der oberen Phase werden je 3 ml in 2 Zentrifugengläser mit Schliffstopfen pipettiert (Doppelwert). Dies hat schnell zu geschehen, da Heptan sehr rasch verdunstet. Sodann wird 1 ml der Indikatorlösung (VI) zugegeben. Im Zentrifugenglas hat man nun 2 Phasen, die durch Einblasen von hochgereinigtem technischen Stickstoff mittels einer Kapillare aus indifferentem Material gemischt werden. Gleichzeitig wird durch den Stickstoff störendes $CO_2$ ausgetrieben.

Die Titration erfolgt nun mittels einer Mikrobürette mit 0,018n-NaOH (VII) von gelb nach gelb-grün. Durch kurzes Unterbrechen des Gasstroms und Vergleich kann der Umschlag besser festgestellt werden. Optimale und konstante Beleuchtung durch diffuses weißes Licht ist erforderlich. Die Grenze der Ablesegenauigkeit beim Titrieren betrug 0,0005 ml.

Berechnung:

Der Berechnung wird der aus dem Doppelwert berechnete Mittelwert zugrunde gelegt. Von jedem dieser Mittelwerte wird der Mittelwert des Leerwerts abgezogen. Dann gilt:

$$\text{Konzentration der NFS} = \frac{\text{Titrationswert d. Probe}}{\text{Titr.wert d. Standardlösg.}} 585\ \mu\text{val/l}$$

Da die Differenz Standard- minus Leerwert theoretisch bei jeder Bestimmung gleich sein muß, wurde aus 16 Bestimmungen dieser Differenz ein Mittelwert berechnet. Damit kann der zufällige Fehler verringert werden. Dieser Mittelwert ergab sich zu 0,212 ml und liegt allen Berechnungen zugrunde.

Aufbewahren von Serumproben, in denen NFS bestimmt werden sollen:

Zum Zweck der Bestimmung der Konzentration der NFS wurden sofort 2 ml des frischgewonnenen Serums in die 50-ml-Erlenmeyerkölbchen abpipettiert und in einer Tiefkühltruhe bei etwa - 20° C eingefroren und gegebenenfalls so aufbewahrt. Um sicher sein zu können, daß bei diesem Vorgehen keine Änderung der NFS-Konzentration eintritt, wurden folgende Versuche unternommen:

a) Frisches Serum wurde bis zu 3 mal hintereinander eingefroren und wiederaufgetaut. Anschließend Bestimmung der NFS.
b) Serum wurde in eingefrorenem Zustand bis zu 10 Wochen aufbewahrt. Bestimmung der NFS in regelmäßigen Abständen.

c) Der Extrakt wurde in Zentrifugengläsern mit Schliffstopfen im Kühlschrank bis zu 18 Tagen aufbewahrt.

Die Veränderungen gegenüber der NFS-Konzentration, wie sie im frischen Serum bestimmt wurde, lagen innerhalb der normalen Fehlerbreite (s. Tabelle 3, sowie GORDON [29]).

Bestimmung des Immunologisch messbaren Insulins

Die Bestimmung des IMI erfolgte immunologisch nach der von HALES und RANDLE (31) angegebenen Methode. Sie wurde ausgeführt von W. STRÖDER. Eine eingehende Schilderung der Methodik findet sich in dessen Inaugural-Dissertation, München 1968 (74).

---

Der Signifikanzbereich wurde mit Hilfe des t-Tests ermittelt. Dabei wurde die Student-Verteilung zugrunde gelegt. (18)

# III. ERGEBNISSE

## 1) Glucose nach intravenöser Glucosebelastung

Für die Nüchternspiegel des Blutzuckers ergaben sich beim Vergleich der Gruppe der Hypertoniker mit der Kontrollgruppe keine Unterschiede (Normotoniker 78,3 ± 1,4 mg%; Hypertoniker 80,6 ± 2,7 mg%; $2p < 0,5$). Gemäß den Versuchsbedingungen sind auch die 15-Min.-Werte annähernd gleich. Wie aus Abb. 1 ersichtlich, wird der Unterschied im weiteren Verlauf immer deutlicher. Ab der 35. Minute liegen die Werte bei den Hypertonikern signifikant höher als bei den Gesunden. Betrachtet man die Glucoseeliminationskurven im Einzelfall bezw. den sie charakterisierenden $k_G$-Wert, so ergibt sich, daß etwa die Hälfte der Patienten mit einer Hypertonie eine verzögerte Glucoseelimination mit $k_G < 1,2$ aufweisen. Sie sind für das abweichende Verhalten der Mittelwertskurve der Hypertoniker verantwortlich (nähere Angaben s. Tabelle 1). Bezüglich unserer Fragestellung kommen wir zu dem Ergebnis, daß auch normalgewichtige Hypertoniker überdurchschnittlich häufig eine verzögerte Glucoseelimination aufweisen.

Die $k_G$-Werte der einzelnen Probanden sind aus Abb. 3 ersichtlich. Der aus diesen Einzelwerten berechnete mittlere Glucoseassimilations-koeffizient beträgt bei den Patienten mit Hypertonie 1,22, bei der normotonen Kontrollgruppe 2,01. Bestimmt man den mittleren $k_G$-Wert der beiden Gruppen unmittelbar aus den Mittelwertskurven der Abb. 1, so erhält man für die Hypertoniker 1,13, für die Normotoniker 1,58. Diese recht erheblichen Unterschiede der zusammengehörigen Werte interpretieren wir auf S.23 ff.

## 2) Glucose beim intravenösen Tolbutamidtest

Wir haben den Tolbutamidtest mit verschiedenen Dosen Tolbutamid durchgeführt (25 mg bezw. 10 mg pro kg Körpergewicht), weil wir hofften, dadurch einige Befunde über die Kinetik von Glucose, Insulin und der NFS nach Tolbutamidgaben erheben zu können. Die Ergebnisse sind auf S.33 ff mitgeteilt.

Wegen der unterschiedlichen und vom Orginal abweichenden Tolbutamiddosierung wird aber die Beurteilung des $T_3$-Wertes nach den von LANGE und KNICK angegebenen Kriterien fragwürdig. Diese Autoren verwendeten eine vom Körpergewicht unabhängige stets gleiche Dosis von Tolbutamid. Außerdem erschwert die geringe Probandenzahl in den einzelnen Gruppen den statistischen Vergleich. Dennoch ergab sich auch beim Tolbutamidtest ein deutlich langsamerer Abfall der Glucose für die Gruppe der Hypertoniker im Vergleich zu den Gesunden, wobei die Unterschiede bei Verwendung der größeren Tolbutamiddosis deutlicher sind (Abb.4 und Tab.5u6). Am größten war der Unterschied bei Verabreichung der größeren Tolbutamiddosis in der 30. Minute: $2p < 0{,}02$. Man darf erwarten, daß bei größerer Probandenzahl die Unterschiede signifikant werden. Dementsprechend waren auch die mittleren $T_3$-Werte bei der Gruppe der Hypertoniker größer als bei den Normotonikern. Bei Verwendung der größeren Tolbutamiddosis ergab sich für die Hypertoniker ein mittlerer $T_3$-Wert von -7,39, für die Kontrollgruppe von -2,54 (s. Tabelle 1). JULITZ und TRAUTWEIN (41) fanden in einem Kollektiv von 141 Patienten mit Bluthochdruck durch Anwendung des Tolbutamidtests 48,4% Diabetiker.

In Abb. 2 sind die $k_G$-Werte und die $T_3$-Werte zueinander in Beziehung gesetzt. Die unterschiedliche Tolbutamiddosierung wie auch erhöhter Blutdruck sind durch verschiedene Symbole gekennzeichnet. Patienten mit einem diabetischen $k_G$-Wert (kleiner als 1,0) hatten durchwegs auch einen diabetischen $T_3$-Wert (größer als -1,5) mit nur einer Ausnahme. Dieser Patient war infolge einer Querschnittslähmung schon seit 4 Wochen bettlägerig. Es ist bekannt, daß jede länger dauernde Inaktivität die Glucoseassimilation verschlechtert (30). Der Tolbutamidtest bleibt unbeeinflußt. Nur ein Patient zeigte bei normalem $k_G$-Wert einen diabetischen $T_3$-Wert. Darüber hinaus vermißte man eine strenge Korrelation zwischen $k_G$- und $T_3$-Werten. Insbesondere im Bereich mit $1{,}0 < k_G < 1{,}2$ unterschieden sich die zugehörigen $T_3$-Werte nicht von denen, die zu einem sicher normalen $k_G$-Wert gehörten. Wie aus Abb. 2 zu erkennen ist, korrelieren auch innerhalb der Gruppen, die die

gleiche Tolbutamiddosis erhalten haben, die $T_3$-Werte nur gering mit den zugehörigen $k_G$-Werten. Das verwundert nicht, wenn man bedenkt, daß die Höhe des $T_3$-Wertes nicht nur vom Glucoseabfall als Folge der Insulinwirkung abhängt, sondern auch vom Zeitpunkt des Einsetzens und der Intensität der gegenregulatorischen Maßnahmen, die für das Sistieren des Abfalls und den Wiederanstieg der Glucose verantwortlich sind.

3) Nicht veresterte Fettsäuren nach intravenöser Glucosebelastung

Der mittlere Nüchternwert der NFS-Konzentration lag bei der Patientengruppe mit einer Hypertonie signifikant höher als bei der normotonen Vergleichsgruppe. Er betrug im ersten Fall 728 $\pm$ 41,2 µval/l, im zweiten dagegen 489 $\pm$ 55,8 µval/l ($2p < 0{,}005$). Aus Abb. 3 erkennt man, daß der Nüchternspiegel der NFS mit dem $k_G$-Wert gut korreliert ist, gleichgültig ob man die Meßwerte der Hypertoniker oder der Probanden mit normalem Blutdruckwert betrachtet. Die Hypertoniker mit normaler Glucosetoleranz haben auch normale Nü-Spiegel an NFS. Die Erhöhung des Mittelwerts der NFS-Konzentration in der Gruppe der Hypertoniker gegenüber der Vergleichsgruppe rührt von der großen Zahl an Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage und damit erhöhten Nü-Spiegeln an NFS in dieser Gruppe her. Hypertonus allein ist kein Zustand, der mit einer erhöhten Freisetzung von NFS aus dem Fettgewebe einhergeht (s. auch S.21).

Das weitere Verhalten der NFS-Konzentration bei beiden Gruppen ist aus Abb. 5 ersichtlich. Der steile Abfall der Konzentration der NFS sistiert bei den Normotonikern in der 45. Minute; in der 75. Minute erfolgt ein deutlicher Wiederanstieg. Bei den Hypertonikern dagegen fällt die NFS-Konzentration während der ganzen Untersuchungszeit kontinuierlich ab.

Nach SCRIBA (71) und DIETERLE (19) kann man neben der Eliminationsgeschwindigkeit der Glucose das Verhalten der NFS nach einer Glucosebelastung als weiteres diagnostisches Kriterium zur Frage einer normalen oder diabetischen Stoffwechsellage heranziehen. Nach diesen Autoren ist ein Wieder-

anstieg der NFS innerhalb der Untersuchun szeit von 85 Minuten beim Gesunden zu erwarten, während beim Diabetiker die NFS während der ganzen Zeit kontinuierlich abfallen. Abb. 6, in der wir das Verhalten der NFS in Abhängigkeit vom $k_G$-Wert ohne Berücksichtigung des Blutdrucks dargestellt haben, bestätigt diesen Befund und zeigt die gute Korrelation sowohl der absoluten Höhe als auch des Verlaufs der NFS-Kurve mit dem $k_G$-Wert. In Abb. 3 haben wir deshalb zusätzlich das Verhalten der NFS nach der i.v.-GB durch offene Symbole (= Wiederanstieg = normales Verhalten) und ausgefüllte Symbole (=kontinuierlicher Abfall = normales Verhalten) gekennzeichnet. Wie vorne bereits dargelegt, nehmen wir als Grenze zwischen normaler und verminderter GT einen $k_G$-Wert von 1,2 an. Abb. 3 zeigt nun, daß bei einem $k_G$-Wert von über 1,2 das Verhalten der NFS nur zweimal falsch positiv und bei $k_G$-Werten kleiner als 1,0 nur einmal falsch negativ war. Im Zwischenbereich mit $1,0 < k_G < 1,2$ ist bei alleiniger Beurteilung der GT eine Zuordnung "diabetisch" bezw. "normal" nicht möglich. Nach dem Verhalten der NFS müssen zwei Probanden in diesem Bereich als stoffwechselnormal bezeichnet werden. Das Verhalten der NFS nach einer i.v.-GB kann mit Sicherheit nur im Einzelfall als diagnostisches Kriterium herangezogen werden. Bei Mittelwertsbildung kann ein Wiederanstieg der NFS bei einzelnen Probanden überdeckt werden. So fällt zwar die Mittelwertskurve der Hypertoniker in Abb. 5 kontinuierlich ab. Aus Abb. 3 ist aber zu erkennen, daß zahlreiche Hypertoniker ein normales Verhalten der NFS zeigen.

4) Die nicht veresterten Fettsäuren beim intravenösen Tolbutamidtest

Untersucht man das Verhalten der NFS nach Tolbutamidgaben in zwei vergleichbaren Gruppen, wobei die eine 10, die andere 25 mg Tolbutamid pro kg KG erhält, so stellt man fest, daß die so erhaltenen Kurven praktisch identisch sind. Dieser Befund ist auf S.33 dargestellt und erörtert. Wir haben deshalb die Verschiedenheit der Tolbutamiddosis bei der Ermittlung der Mittelwertskurve der NFS von Normotonikern und Hypertonikern nicht berücksichtigt. Wir haben uns davon

überzeugt, daß eine zusätzliche Aufschlüsselung nach der Dosis keine weitere Information erbringt. In Abb. 7 sind die Ergebnisse dargestellt. Auch hier lagen der Nüchterns iegel der NFS sowie alle weiteren Werte bei den Hypertonikern deutlich höher. Signifikante Unterschiede sind allerdings zu keinem Zeitpunkt gegeben - offensichtlich infolge zu geringer Fallzahl - , sodaß aus diesen Werten keine weiteren Schlüsse gezogen werden können. Immerhin ändert sich der Unterschied zwischen den Meßwerten der verglichenen Gruppen erheblich. Das spricht dafür, daß nicht nur die absolute Höhe der Werte, sondern auch der Verlauf der Kurven in geringem Maße unterschiedlich waren.

5) Das Immunologisch messbare Insulin nach intravenöser Glucosebelastung

Abb. 1 zeigt die Mittelwertskurven des IMI für die Gruppe der Hypertoniker und der Gesunden nach der i.v.-GB. Die Nüchternwerte waren in beiden Gruppen gleich (20,9 $\pm$ 3,2 µE/ml bei den Normotonikern, 22,1 $\pm$ 2,9 µE/ml bei den Hypertonikern; $2p < 0{,}80$). Alle weiteren Werte dagegen lagen für die Gruppe der Hypertoniker deutlich höher als die entsprechenden Meßwerte der Kontrollgruppe. Ab der 15. Minute bestanden bis zum Ende der Untersuchung signifikante Unterschiede. Dem initial raschen Anstieg folgt ein langsamer Abfall. Beim Ende der Untersuchung in der 85. Minute hatten die Werte der beiden Gruppen den Ausgangswert noch nicht wieder ganz erreicht.

Der Unterschied zwischen Hypertonikern und Gesunden war insgesamt deutlicher, wenn man das Verhalten des Insulin betrachtete als wenn man das der Glucose und der NFS miteinander verglich. Das beruht darauf, daß auch diejenigen Patienten mit einer Hypertonie, die eine normale GT und ein normales Verhalten der NFS gezeigt haben, dennoch deutlich erhöhte Insulinwerte nach der i.v.-GB erreichten. In Abb. 8 sind die Hypertoniker in zwei Gruppen mit normalem bezw. diabetischem $k_G$-Wert unterteilt und das Verhalten des IMI ist dem bei der gesunden Vergleichsgruppe gegenübergestellt:

auch die Hypertoniker mit normaler GT reagierten auf die Glucosebelastung mit erhöhter Insulinausschüttung. Wir haben hier also Patienten mit folgender Symptomenkonstellation vor uns: normale GT, normale NFS-Konzentration im Serum, erhöhte Insulinausschüttung. Diese Konstellation macht eine von JENKINS (40) in Weiterführung von RANDLE et al. (65) formulierte Theorie fragwürdig. Danach stehe am Anfang des pathologischen Geschehens eine erhöhte Freisetzung von NFS aus dem Fettgewebe. Die erhöhten Spiegel an NFS und Ketonkörpern seien für die herabgesetzte Insulinwirksamkeit am Muskelgewebe verantwortlich. Die aus den NFS gebildeten Ketonkörper führen weiterhin zu einer direkten Stimulierung der Insulininkretion, u.U. sogar über das notwendige Maß hinaus. - Zumindest für unsere Patientengruppe würde man eher die umgekehrte Reihenfolge der pathogenetischen Mechanismen für wahrscheinlich halten.

Bei den Hochdruckpatienten mit verminderter GT war das Verhalten des IMI nicht einheitlich. Während die meisten 5 Minuten nach der Glucoseinjektion ein Maximum erreichten, zeichneten sich einige durch einen verzögerten Insulinanstieg mit einem Maximum gelegentlich erst in der 55. Minute aus. Das mag die Plateaubildung ab der 35. Minute erklären, die wir bei dieser Gruppe fanden.

6) Das Immunologisch messbare Insulin beim Tolbutamidtest

Auch nach Tolbutamidstimulierung fanden wir einen raschen initialen Anstieg des IMI und etwa ab der 10. Minute einen kontinuierlichen Abfall. Wie nach Glucosereiz lagen auch hier die Insulinwerte bei den Hypertonikern höher als bei den Gesunden, während sich die Nüchternwerte in etwa entsprachen (Abb. 9 und 10). Zusätzlich war der Maximalwert, der erreicht wurde, von der Tolbutamiddosis abhängig. Durch die damit notwendige Aufteilung in vier Gruppen, wurde die Probandenzahl in den einzelnen Gruppen klein. Es verwundert deshalb nicht, daß wir im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der i.v.-GB nirgends signifikante Unterschiede erhielten. Interessant erscheint uns der Befund, daß beim i.v.-TT das

IMI in der 60. Minute bereits zum Ausgangswert zurückgekehrt ist, obwohl der Maximalwert keinesfalls niedriger lag als beim Glucosereiz. Das legt die Vermutung nahe, daß nach intravenöser Gabe von Tolbutamid bezw. Glucose die Dynamik der Insulinausschüttung unterschiedlich ist. Ein solcher Unterschied wird tatsächlich deutlich, wenn man nicht die Summenkurve, sondern die Einzelkurven betrachtet. Diese Zusammenhänge sind auf S.35 dargestellt.

# III. BETRACHTUNGEN ZUR KINETIK

## 1) Glucose nach intravenöser Glucosebelastung

Der Berechnung des $k_G$-Werts, wie wir sie vorne beschrieben haben, liegt die Hypothese zugrunde, daß die Glucosekonzentration im Serum nach einer i.v.-GB gemäß einer e-Funktion abfällt (71,19). Nun liegen tatsächlich in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle die gewonnenen Werte nahezu genau auf einer e-Funktion, sodaß der $k_G$-Wert eine hinreichend exakte Aussage über die Glucose-Elimination macht und seine klinische Verwendbarkeit außer Zweifel steht. Folgende Beobachtungen veranlaßten uns dennoch zu einer Kritik:

a) Bei der Berechnung von Mittelwerten aus vielen Einzelwerten müssen sich die zufälligen Fehler gegenseitig aufheben. Mit steigender Fallzahl müßten sich die Mittelwertskurven immer mehr dem idealen mathematischen Verhalten nähern. Gerade das Gegenteil ist der Fall: die Mittelwerte weichen stärker ab als der regelrechte Einzelfall.

b) Berechnet man den $k_G$-Wert einer Mittelwertskurve, so müßte er dem mittleren $k_G$-Wert, der aus den einzelnen $k_G$-Werten berechnet wird, ziemlich genau gleich sein. Es treten aber erhebliche Unterschiede auf. So ist der Mittelwert aller $k_G$-Werte der Normotoniker 2,01, der $k_G$-Wert, wie er aus der Mittelwertskurve der Abb. 1 berechnet werden kann, dagegen 1,58.

Diese beiden Beobachtungen weisen darauf hin, daß man im Falle der Annahme einer e-Funktion einen systematischen Fehler macht, der sich bei Mittelwertsbildung addiert. Man sollte deshalb einen mittleren $k_G$-Wert prinzipiell aus den einzelnen $k_G$-Werten berechnen und nicht aus der Mittelwertskurve.

c) Je schneller die Glucosekonzentration nach der GB abfällt, je größer also der $k_G$-Wert ist, umso deutlicher unterschreitet die Kurve im weiteren Verlauf den Ausgangswert (Nü-Wert). Läge eine e-Funktion zugrunde, müßte sich die Kurve asymptotisch dem Nü-Wert nähern.

d) In solchen Fällen, in denen die Glucosekonzentration sehr rasch abfällt (bei sehr hohem $k_G$-Wert) wird die Diskrepanz zwischen dem erwarteten und dem tatsächlichen Verhalten augenscheinlich (Abb. 11, Diagramm rechts unten). Diese Kurven erinnern eher an eine gedämpfte harmonische Schwingung. Allgemein läßt sich sagen, daß die gefundenen Kurven einer e-Funktion umso unähnlicher werden, je größer die Insulinempfindlichkeit und damit der $k_G$-Wert ist.

Um dies zu zeigen, haben wir sämtliche Probanden in vier Gruppen eingeteilt mit $k_G < 1{,}0$; $1{,}0 < k_G < 1{,}2$; $1{,}2 < k_G < 2{,}0$; und $k_G > 2{,}0$ und die jeweils bestimmten Mittelwertskurven des Glucoseabfalls nach GB auf semilogarithmisches Papier aufgetragen (Abb. 11). Hierbei zeigt sich nun deutlich, daß die Kurven stärker gekrümmt sind als eine e-Funktion. Verbindet man zwei benachbarte Punkte einer Kurve durch eine Gerade, so liegen alle übrigen Punkte über dieser Geraden. Am deutlichsten ist das in der Gruppe von Probanden zu erkennen, die einen $k_G$-Wert größer als 2,0 haben. Nur für die Gruppe mit $1{,}0 < k_G < 1{,}2$ gilt dies nur begrenzt. Das mag aber an der hier sehr geringen Probandenzahl liegen (4 Probanden). Das geschilderte Verhalten zeigt wohl mit genügender Beweiskraft, daß es sich in allen Fällen mathematisch nicht exakt um eine e-Funktion handelt. Es muß sich vielmehr um eine Funktion handeln, die eine stärkere Krümmung als eine e-Funktion aufweist und wobei zusätzlich die Stärke der Krümmung mit der anfänglichen Abfallsteilheit korreliert ist.

Nun hat F.H. DOST (22) bereits 1953 eine Gleichung für das Verhalten der Glucose nach Belastungstesten angegeben, die nicht im Widerspruch zu den genannten Beobachtungen steht. Da wir weiterführende Betrachtungen anstellen wollen, ist es nötig, die Ableitung dieser Formel kurz zu rekapitulieren: Nach DOST kann eine Senkung des Blutglucosespiegels einmal eintreten durch einfache Abdiffusion, wie sie auch tatsächlich nachgewiesen werden kann. Ein solcher Vorgang wird aber stets durch eine e-Funktion beschrieben, sodaß sich für den Abfall der Glucosekonzentration gemäß diesem Prinzip Gleichung (1) ergibt:

$$y_{1_{Glucose}} = y_o \cdot e^{-k_1 t} \qquad (1)$$

Für die Geschwindigkeit des Abfalls ergibt sich aus Glg.(1) durch Differentiation:

$$\dot{y}_{1_{Glucose}} = -k_1 \cdot y_{Glucose} \qquad (2)$$

Zum zweiten sinkt der Blutspiegel als Folge der Insulinwirkung. Die Geschwindigkeit der Konzentrationsänderung durch Insulin wird durch die Gleichung (3) beschrieben. Zur Ableitung dieser Gleichung verweisen wir auf DOST: Der Blutspiegel, Leipzig 1953, S. 314 - 320:

$$\dot{y}_{2_{Glucose}} = -k_2 \frac{d^2 y_{Glucose}}{dt^2} \qquad (3)$$

Der Kohlehydratstoffwechsel wird noch durch eine ganze Reihe weiterer Hormone beeinflußt, so durch Adrenalin, STH, Glucagon, die Hormone der Schilddrüse und die Glucodorticoide. Sie alle bewirken eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Man kann vermuten, daß ihre Hauptwirkung darin besteht, daß durch ihre aktuelle Konzentration die Größe der Konstanten $k_1$ und $k_2$ festgelegt wird. Im Falle des Cortison kann man für diese Annahme Befunde von OBERDISSE et al. (62) anführen, wonach die Aussagevalenz des Cortison-Glucose-Toleranz-Tests nicht höher ist als die der einfachen Glucosebelastung. Durch Cortison werde die Glucose-Toleranz-Kurve nur auf ein höheres Niveau gehoben. Darüber hinaus können diese Hormone den Glucoseabfall nach einer GB dadurch beeinflussen, daß sich ihre Konzentration während der Untersuchung ändert. Eine Konzentrationserhöhung würde eine Verzögerung des Abfalls, eine Konzentrationsverminderung eine Beschleunigung bedeuten. Eine solche Änderung der Konzentration ist nur dann denkbar, falls die Glucose über ihre Konzentration, Utilisation etc. in die Regelung der Inkretion dieser Hormone eingreift. So bewirken hypoglykämische Werte am Ende der Untersuchung sicher eine Ausschüttung von Adrenalin, Die STH-Inkretion wird unter anderem auch von der Glucoseutilisation gesteuert. Schließlich wäre auch eine renale Glucoseausscheidung zu berücksichtigen. Wenn wir diese Wirkungen im folgenden vernachlässigen, müssen wir im Auge behalten, daß wir dadurch evtl. einen Fehler machen.

Die Gesamtgeschwindigkeit der Blutglucoseänderung nach Belastung erhalten wir demnach in erster Näherung durch Addition der Gleichungen (2) und (3):

$$\dot{y}_{Glucose} = \frac{dy_{Glucose}}{dt} = \dot{y}_{1\,Glucose} + \dot{y}_{2\,Glucose}$$

$$y_{Glucose} = -k_1 \cdot y_{Glucose} - k_2 \frac{d^2 y_{Glucose}}{dt^2} \qquad (4)$$

Wenn wir $1/k_2 = a$; und $k_1/k_2 = b$; setzen, erhalten wir durch Umformung aus Gleichung (4):

$$\frac{d^2 y_{Glucose}}{dt^2} + a\frac{dy_{Glucose}}{dt} + by_{Glucose} = 0; \qquad (5)$$

Gleichung (5) ist die allgemeinste Form einer homogenen linearen Differentialgleichung zweiter Ordnung. Sie beschreibt die harmonische Schwingung. In Abhängigkeit von der Größe der Konstanten a und b hat sie verschiedene Lösungen und zwar:

1) für $a > 2\sqrt{b}$

$$y_{Glucose} = C_2 \cdot e^{-(\frac{a}{2} + \sqrt{\frac{a^2}{4} - b})t} + C_3 \cdot e^{-(\frac{a}{2} - \sqrt{\frac{a^2}{4} - b})t} \qquad (6)$$

2) für $a = 2\sqrt{b}$

$$y_{Glucose} = (C_2 + C_3 t)e^{-\frac{a}{2}t} \qquad (7)$$

3) für $a < 2\sqrt{b}$

$$y_{Glucose} = C_1 \cdot e^{-\frac{a}{2}t} \cos\left(t\sqrt{b - \frac{a^2}{4}} + \varphi\right) \qquad (8)$$

$C_1$, $C_2$, $C_3$ und $\varphi$ sind Konstanten. $\varphi$ gibt die Phasenverschiebung an.

Die der Gleichung (6) zugeordnete Kurve bezeichnet man in der Physik als aperiodische bezw. ausgeartete Schwingung, d.h., sie unterschreitet den Ausgangswert nicht, sondern nähert sich ihm asymptotisch. Sie stellt keine e-Funktion dar, ist einer solchen aber immerhin ähnlich. Für den Fall, daß eine der Konstanten $C_2$ oder $C_3$ gleich Null wird, ist es sogar eine reine e-Funktion. Gleichung (6) ist gültig bei zurücktretendem Insulineinfluß, denn dann ist $a > 2\sqrt{b}$, also

beim Diabetiker. Auch im Experiment unterschreitet beim Diabetiker die Kurve der Glucosekonzentration nach einer Belastung den Ausgangswert nicht. Sehr gut paßt auch zu dieser Vorstellung die Tatsache, daß die beim Diabetiker gefundenen Kurven einer e-Funktion sehr ähnlich sind im Gegensatz zu den Kurven von Personen mit hoher Insulinempfindlichkeit.

Gleichung (8) beschreibt die gedämpfte harmonische Schwingung. Eine solche ist zu erwarten beim Stoffwechselgesunden, denn hier ist $a < 2\sqrt{b}$. Der schwingende Charakter wird umso deutlicher, je mehr der Insulineinfluß zum Tragen kommt ($a \ll 2\sqrt{b}$). Umso mehr wird auch die Kurve von einer e-Funktion abweichen. Das steht in sehr gutem Einklang mit den Beobachtungen, wie wir sie bei der Gruppe mit hohem $k_G$-Wert (also hoher Insulinempfindlichkeit) gemacht haben. Hier unterschreitet die Kurve den Nü-Wert erheblich und kehrt dann von der anderen Seite her zu ihm zurück. Sie zeigt also ein deutlich schwingendes Verhalten. Die Abweichung von der e-Funktion ist hier am ausgeprägtesten.

Die Bedingung für Gleichung (7), nämlich $a = 2\sqrt{b}$, dürfte im Bereich des Biologischen nur in Ausnahmefällen gegeben sein. Die zugehörige Kurve stellt den aperiodischen Grenzfall dar.

2) Glucose beim intravenösen Tolbutamidtest

Einfacher gestalten sich die Verhältnisse beim i.v.-TT. Da sich zu Beginn des Tests das System im Gleichgewicht befindet, d.h., die Abdiffusion durch einen gleich großen Zustrom ausgeglichen wird, muß das Absinken des Blutzuckers beim Tolbutamidtest ausschließlich als Folge der Insulinwirkung angesehen werden. Der Wiederanstieg der Glucose ist die Folge der Ausschüttung gegenregulatorisch wirkamer Substanzen. Die fehlende gewöhnliche Abdiffusion berücksichtigen wir dadurch, daß wir $k_1 = 0$; setzen. Damit wird auch b gleich Null. Im übrigen aber muß Gleichung (5) auch beim Tolbutamidtest gelten. Wir erhalten damit für das Verhalten der Glucose nach Tolbutamidgaben folgende Gleichung:

$$\frac{d^2y_{Glucose}}{dt^2} + a\frac{dy_{Glucose}}{dt} = 0; \qquad (9)$$

Diese Differentialgleichung hat nur zwei reelle Lösungen, nämlich:

1) für $a > 0$

$$y_{Glucose} = C_2 \cdot e^{-at} + C_3 \qquad (10)$$

2) für $a = 0$

$$y_{Glucose} = C_2 + C_3 t \qquad (11)$$

Es sind also nur e-Funktionen und Geraden möglich. Auch das steht in gutem Einklang mit unseren Beobachtungen. Eine Gerade muß man erhalten für den Fall einer völlig fehlenden Insulinwirkung. Unsere Meßwerte bei Stoffwechselgesunden liegen, soweit sie dem abfallenden Schenkel angehören, sehr genau auf einer e-Funktion, bezw. - auf semilogarithmisches Papier gezeichnet - auf einer Geraden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der Abfall der Glucose nicht sofort nach Injektion des Tolbutamid eintritt, sondern erst nach einer Latenzzeit, die wir auf 4 bis 7 Minuten schätzen. Der Nü-Wert liegt nur dann auf der Gerade, wenn man diese Latenzzeit berücksichtigt. Er ist daher im Diagramm nicht zum Zeitpunkt $t = 0$; einzutragen, sondern zum Zeitpunkt t gleich 4 bis 7 Minuten. Dann aber läßt sich auch beim Tolbutamidtest die Eliminationskonstante $k_T = a$; bestimmen, so wie wir es auf S. für die i.v.-GB geschildert haben.

In Tab. 2 haben wir den so ermittelten $k_T$-Wert in Beziehung zum $k_G$- und $T_3$-Wert gesetzt. Daraus ergibt sich der auffällige Befund, daß die $k_T$-Werte bei 20 untersuchten Fällen größer waren als die $k_G$-Werte und nur in 5 Fällen kleiner. Das heißt, daß die Glucose nach Tolbutamidgabe sehr häufig rascher abfällt als nach einer Glucosebelastung. Da diese Beziehung auch für die Fälle gilt, bei denen wir die kleinere Tolbutamiddosis appliziert haben und die dementsprechend eine relativ geringe Insulinausschüttung aufwiesen, kann dieser Befund sicher nicht durch eine gesteigerte Insulinausschüttung bei der i.v.-TT gegenüber der i.v.-GB erklärt werden. Möglicherweise spielt hier die von HASSELBLATT und SCHMIETA (34) erkannte Eigenschaft des Tolbutamid eine Rolle, gebundenes Insulin zu reaktivieren und die Bindung von Insulin an Antikörper zu verhindern.

Es wäre zu prüfen, ob sich mit Hilfe der von uns dargelegten Konzeption nicht auch eine mathematisch einwandfreie Methode gewinnen ließe, um eine quantitative Aussage über den Kohlehydratstoffwechsel zu machen, z.B. durch Bestimmung der Glucosekonzentration nach Tolbutamidgabe in Abständen von 5 Minuten bis zur 30. Minute. Hieraus ließe sich der $k_T$-Wert mit hinreichender Genauigkeit bestimmen. Es wäre auch zu prüfen, ob die Auswertung des Tolbutamidtests nach dem Verfahren von LANGE und KNICK dadurch noch weiter verbessert werden kann, daß man den abfallenden Schenkel der Kurve als e-Funktion zeichnet bezw. auf semilogarithmischem Papier als Gerade. Eine solche Gerade kann man natürlich nur dann erhalten, wenn man die erwähnte Latenzzeit des Glucoseabfalls berücksichtigt.

3) Nicht veresterte Fettsäuren nach intravenöser Glucosebelastung

Die Frage der Bedeutung des Fettgewebes und der Wechselwirkungen zwischen Kohlehydrat- und Lipid-Metabolismus ist in den letzten 15 Jahren von zahlreichen Forschern intensiv bearbeitet worden. Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse findet sich im Handbook of Physiology, Section 5: Adipose Tissue, das von A.E. RENOLD und G.F. CAHILL (66) editiert wurde. TARNOWSKI (76) gibt einen kurzen Überblick über die neueren Erkenntnisse zur Pathogenese der diabetischen Fettstoffwechselstörung. Nach diesen Arbeiten fördert Insulin den Einstrom von Glucose ins Fettgewebe. Aus der Glucose kann in der Fettzelle Glyzero-1-Phosphat gebildet werden, das zur Glyzeridsynthese notwendig ist. Das aus der ständig ablaufenden Lipolyse anfallende Glyzerin kann dafür nicht verwendet werden, weil dem Fettgewebe eine Glyzerokinase fehlt. Die von der Fettzelle abgegebene Glyzerinmenge spiegelt so das Ausmaß der Lipolyse wieder. Steht unter dem Einfluß von Glucose und Insulin vermehrt Glyzero-1-Phosphat zur Verfügung, werden die NFS verstärkt rückverestert. Dieser lipogenetische Effekt des Insulins führt zu einer Verminderung des NFS-pools und damit zu einer verminderten Freisetzung von NFS aus dem Fettgewebe. Es scheint allgemein

anerkannt zu sein, daß das Ausmaß der NFS-Freisetzung, wovon der Plasmaspiegel der NFS abhängt, zu einem großen Teil vom Kohlehydratstoffwechsel des Fettgewebes reguliert wird.

Ob beim Abfall der NFS, etwa nach Glucosegabe, auch ein antilipolytischer Effekt des Insulins eine Rolle spielt, ist mit Sicherheit noch nicht entschieden. Befunde von BOTTERMANN (8) wonach das Serum-Glyzerin nach einer i.v.-GB abfällt, sprechen dafür. Schließlich kann zum Abfall der NFS noch eine gesteigerte Aufnahme von NFS durch das Fettgewebe beitragen. Von den übrigen Geweben weiß man, daß ihre NFS-Aufnahme hauptsächlich von der verfügbaren Menge an NFS geregelt wird.

Zusammenfassend können wir sagen, daß das Studium des Verhaltens der NFS nach Gaben von Glucose wie auch von Tolbutamid Aussagen über den Kohlehydratstoffwechsel des Fettgewebes ermöglichen kann. Wir haben deshalb zunächst versucht, den Abfall der NFS nach einer i.v.-GB mathematisch zu formulieren. Dies ist insofern schwierig, als wir nicht alle Parameter mit Sicherheit konstant halten konnten, so z.B. psychogene Effekte auf die Lipidmobilisation. Folgende Feststellungen können wir dennoch treffen:

a) Der Abfall der NFS-Konzentration nach Glucosebelastung kann sicher weder durch eine Gerade noch durch eine e-Funktion beschrieben werden.
b) Zeichnet man die Meßwerte auf bi-logarithmisches Papier, so liegen sie in einer großen Zahl der Fälle mit guter Näherung auf einer Geraden. Natürlich nur sofern sie der Phase des Abfalls der NFS angehören. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der Abfall nicht sofort nach beendeter Glucoseinjektion beginnt, sondern erst nach einer Latenzzeit, die wir auf etwa 7 Minuten schätzen. Die 5-Minutenwerte, die wir bestimmt haben, liegen alle noch durchwegs auf dem Niveau des Nü-Wertes. Der Nü-Wert liegt nur dann mit auf der Geraden, wenn man diese Latenzzeit berücksichtigt.
c) Die Steigung der Geraden, die man auf diese Art erhält, ist in keiner Weise mit dem $k_G$-Wert korreliert.

Abb. 17 demonstriert diese Feststellungen an drei typischen Beispielen. Wir haben dazu Patienten mit $k_G$-Werten unter 1,0

ausgewählt. Hier müssen sämtliche Meßwerte auf der fraglichen Kurve liegen, da sie während der ganzen Untersuchungszeit abfallen.

In manchen Fällen ergaben sich erhebliche Abweichungen vom geschilderten Verhalten. Falls es sich dabei um einen zufälligen Fehler handelt, muß dieser bei Mittelwertsbildung kleiner werden. Dies ist tatsächlich der Fall: Abb. 18. Dargestellt ist die Mittelwertskurve der Probanden mit $k_G < 1{,}0$ (N = 9) und $k_G > 1{,}2$ (N = 12). Auch diese Mittelwertskurven lassen sich gut durch die vermutete Funktion beschreiben. Besonders bemerkenswert erscheint es uns, daß diese beiden Kurven annähernd parallel verlaufen.

Kurven, die auf bi-logarithmisches Papier gezeichnet, zu Geraden werden, sind allgemein durch die Gleichung zu beschreiben:

$$yx^k = a; \qquad (12)$$

Für y ist die NFS-Konzentration, für x die Zeit t einzusetzen. k und a sind Konstanten. In der Physik bezeichnet man solche Funktionen als Hyperboloide, für den Fall k = 1; als Hyperbeln.

Wir können somit behaupten, daß das Verhalten der NFS nach einer i.v.-GB in erster Näherung durch die Gleichung (12) beschrieben wird. Natürlich werden zahlreiche weitere Funktionen, auf bi-logarithmisches Papier gezeichnet, zumindest abschnittweise und annähernd zu Geraden. Eine endgültige Entscheidung darüber, welche Funktion mathematisch exakt das Verhalten der NFS im Serum beschreibt, ist erst möglich, wenn alle biochemischen und physiologischen Grundlagen bekannt sind. Als approximative Lösung können wir dennoch Gleichung (12) für weitere Schlußfolgerungen heranziehen.

Die Fläche zwischen der Horizontalen durch den Nü-Wert und der Kurve selbst ist ein Maß für die NFS-Menge, die aus der Blutbahn verschwindet bezw. für die NFS-Menge, die im Fettgewebe zurückgehalten wird, wo sie zur Glyzeridsynthese verwendet wird. Diese Fläche wird umso größer, je steiler die Kurve abfällt. In der Gleichung für den Abfall der NFS nach Glucosebelastung wird die Steilheit des Abfalls von der

Konstanten k bestimmt. Man könnte somit die Konstante k als "Lipogenese-Koeffizienten" bezeichnen. Da aber die Lipogenese zu einem großen Teil von der Glucoseassimilation des Fettgewebes abhängt, ist diese Konstante gleichzeitig ein Maß für die Glucoseassimilation des Fettgewebes.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß die Konstante k nicht mit dem $k_G$-Wert korreliert ist. Bei herabgesetzter Glucoseassimilation des Gesamtorganismus kann also offenbar die Glucoseassimilation des Fettgewebes normal oder sogar erhöht sein. Sie unterliegt lediglich individuellen Schwankungen, die möglicherweise vom prozentualen Anteil an Fettgewebe bestimmt werden. Dafür sprechen auch die Kurven des NFS-Abfalls nach i.v.-GB, wie sie BOTTERMANN ( 8 ) bei Adipösen und Normalgewichtigen gemessen hat. Sie lassen erkennen, daß der Abfall der NFS bei den Adipösen nicht nur von höheren Werten ausgeht, sondern in der Tat auch wesentlich steiler verläuft als bei der Kontrollgruppe. Berechnet man die Mittelwertskurven des NFS-Abfalls von zwei Probandengruppen, die ein vergleichbares durchschnittliches Gewicht haben, so müssen sich die individuellen Schwankungen der Konstanten k ausgleichen und die Kurven parallel laufen. Diese Voraussetzung ist bezüglich der Kurven in Abb. 18 gegeben. In der Tat verlaufen sie annähernd parallel, obwohl sich die eine Gruppe aus Probanden mit diabetischem, die andere aus solchen mit normalem $k_G$-Wert zusammensetzt. Das würde bedeuten, daß alle von uns untersuchten Patienten mit diabetischer Glucosegesamtassimilation eine normale Glucoseassimilation des Fettgewebes besaßen.

Wenn wir aber den Patienten mit verminderter GT eine normale Glucoseassimilation des Fettgewebes unterstellen, läßt sich damit auch erklären, warum in diesen Fällen die NFS nach GB über die 50. Minute hinaus bis zur 85. kontinuierlich abfallen, während beim Gesunden der Abfall in der 50. Minute etwa sistiert. In der 75. Minute erfolgt hier ein deutlicher Wiederanstieg. Die Blutspiegel der Glucose und des Insulins sind ja während dieser Zeit bei diabetischer Stoffwechsellage noch relativ hoch. Dem Fettgewebe steht infolge der Glucoseassimilationsstörung der übrigen Gewebe eine größere

Glucosemenge zur Verfügung. Wie erwähnt kann man nach SCRIBA und DIETERLE den kontinuierlichen Abfall bezw. den verzögerten Wiederanstieg der NFS nach Glucosebelastung als zusätzliches Kriterium zur Erkennung eines asymptomatischen Diabetes mellitus heranziehen. Das würde aber bedeuten, daß eine normale Glucoseassimilation des Fettgewebes beim asymptomatischen Diabetes die Regel ist.

Wie schon mehrfach erwähnt ist die Fläche zwischen der Horizontalen durch den Nü-Wert und der Kurve der NFS ein Maß für die insgesamt im Fettgewebe zurückgehaltene Menge an NFS und damit für die Lipogenese. Sie ist infolge des länger dauernden Abfalls und des verzögerten Wiederanstiegs der NFS bei diabetischer Stoffwechsellage sehr viel größer als beim Gesunden. Diese gesteigerte Lipogenese würde zwangslos die Neigung zur Fettleibigkeit beim Diabetes erklären.

Wenn auch die Glucoseaufnahme des Fettgewebes beim Diabetes nicht gestört ist, so muß man dennoch eine Störung des Lipid-Metabolismus annehmen. Sie besteht in einer gesteigerten Lipolyse und manifestiert sich in erhöhten NFS-Nü-Spiegeln sowie nach BOTTERMANN (8) in erhöhten Nü-Spiegeln des Glyzerin. Diese Störung kann nach dem Vorstehenden nicht mit einer gestörten Glucoseaufnahme des Fettgewebes erklärt werden. Damit befinden wir uns in Übereinstimmung mit CARLSON und ÖSTMANN (12). Nach RENOLD et al. (67) scheint die beschleunigte Lipolyse in erster Linie auf erhöhter Aktivität einer oder mehrerer spezifischer Lipasen zu beruhen. Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß die gesteigerte Lipid-Mobilisation beim Diabetes ein primäres Ereignis ist, und nicht die Folge eines gestörten Kohlehydrat-Metabolismus (66).

4) Die nicht veresterten Fettsäuren beim intravenösen Tolbutamidtest

Wir haben den Tolbutamidtest mit verschiedenen Dosen von Tolbutamid durchgeführt, und zwar mit 10 mg bezw. 25 mg pro kg Körpergewicht. Im folgenden sind nur Befunde berücksichtigt, die wir an Probanden mit normalem $T_3$-Wert ($T_3 < -1{,}5$) erhoben haben. Dabei zeigt sich, daß das IMI bei

höherer Dosierung von Tolbutamid auf höhere Werte ansteigt (Abb. 12). Am Ende der 60-minütigen Untersuchungszeit ist das Insulin in beiden Fällen in etwa zum Ausgangswert zurückgekehrt, obwohl sich die Tolbutamidkonzentration nur wenig geändert hat: dem Tolbutamid kommt eine Halbwertszeit von etwa 5 Stunden zu. Wie zu erwarten fällt bei der Gruppe mit der größeren Insulinausschüttung die Glucose entsprechend schneller und auf niedrigere Werte ab (Abb. 13). Eine ähnliche Beziehung würde man auch für die NFS erwarten. Wie aus Abb. 14 hervorgeht, zeigen jedoch die NFS bei Gabe verschiedener Tolbutamidmengen ein völlig gleiches Verhalten. Beide Kurven, die gemäß den Versuchsbedingungen von etwa gleichen Werten ausgehen, fallen bis zur 30. Minute im gleichen Maß steil ab. In der 40. Minute erfolgt in beiden Fällen gleichmäßig der Wiederanstieg. Ausgehend von den vorne kurz skizzierten Prinzipien des Lipid-Metabolismus, könnte man zur Deutung dieses Befundes folgende Hypothese aufstellen:

Bei Erhöhung der Transportrate der Glucose vom Blut ins Gewebe durch Tolbutamidgabe, nimmt das Fettgewebe eine bevorzugte Stellung ein. Auf Kosten der übrigen Gewebe wird es stets mit der gleichen maximalen Glucosemenge versorgt. Damit kann es jeweils auch eine gleichbleibende Menge an NFS zu Glyzeriden verestern. Der NFS-Abfall ist damit zumindest in einem gewissen Bereich gleich. Möglicherweise spielen hier besondere Wirkungsmechanismen des Tolbutamid eine entscheidende Rolle.

Der initiale Anstieg der NFS beim Tolbutamidtest (der 10-Minuten-Wert liegt stets etwas über dem Nüchternwert), der dem Abfall vorausgeht, rührt daher, daß das Tolbutamid selbst in die Bestimmung der NFS mit eingeht. In Wirklichkeit wird sich an der Konzentration der NFS während der ersten 10 Minuten des Tests wenig oder gar nichts ändern. In Analogie zur Glucose darf man annehmen, daß die NFS erst nach einer gewissen Latenzzeit zu fallen beginnen, die man auf 7 bis 10 Minuten schätzen kann. Auf den weiteren Verlauf der Kurve hat die Tatsache, daß das Tolbutamid in die Bestimmung der NFS mit eingeht, nur eine geringe Bedeutung, weil sich die Konzentration des Tolbutamid infolge seiner relativ großen Halbwertszeit während des Tests nur wenig ändert.

5) Das Immunologisch meßbare Insulin nach intravenöser Glucosebelastung und beim intravenösen Tolbutamidtest

Entsprechend der Vorstellung, daß durch Tolbutamid das in den Granula der ß-Zellen des Inselorgans gespeicherte Insulin freigesetzt wird, finden wir nach Tolbutamidgabe einen raschen Anstieg des IMI und von der 10. Minute an einen steten, kontinuierlichen Abfall

Von diesem Verhalten weicht das IMI nach einer i.v.-GB in einigen Punkten erheblich ab. Zunächst geschieht hier der Abfall des IMI, der auf den raschen initialen Anstieg folgt, wesentlich langsamer als beim Tolbutamidtest. Sodann schwanken die Werte hier im einem sehr großen Bereich. Man gewinnt den Eindruck, daß es sich um eine sinusförmige Schwingung abnehmender Amplitude handelt. Bei Mittelwertsbildung heben sich die Schwingungen infolge Interferenz gegenseitig auf. So erhält man die kontinuierlich abfallenden Kurven der Abb. 1 und 8.

In Abb. 15 und 16 haben wir jeweils drei charakteristische Einzelkurven nach Tolbutamid bezw. Glucosegabe gezeichnet, die das geschilderte Verhalten veranschaulichen. Deutlich ist zu erkennen, wie bei Mittelwertsbildung die Schwingungen interferieren.

# V. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

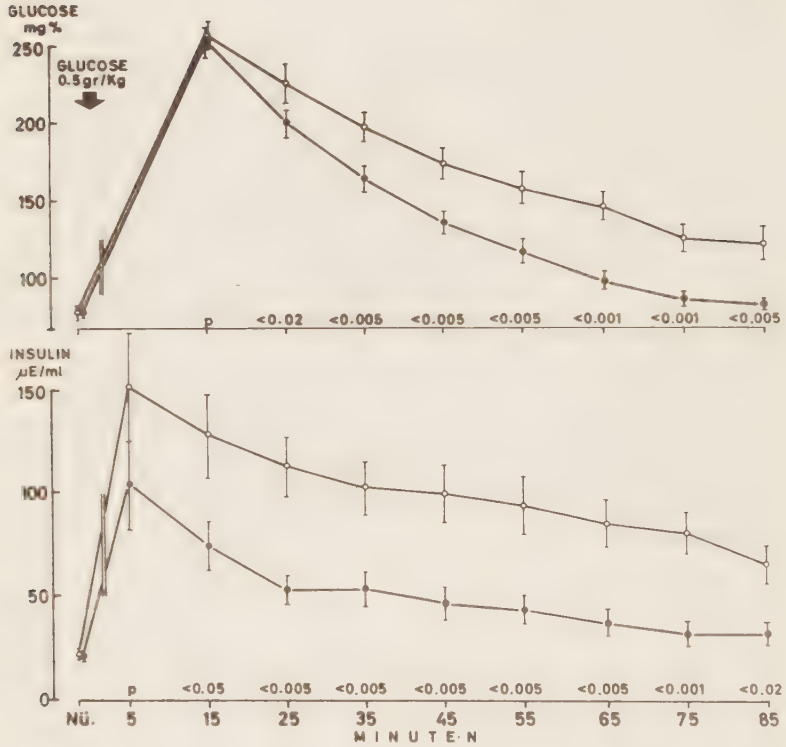


Abb.1: Glucose und immunologisch messbares Insulin nach intravenöser Glucosebelastung bei Gesunden (●) und Hypertonikern (o). In der oberen Hälfte sind die Mittelwerte ± S.E.M. für Glucose, in der unteren Hälfte die Mittelwerte ± S.E.M. für IMI aufgetragen. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Glucoseinjektion.

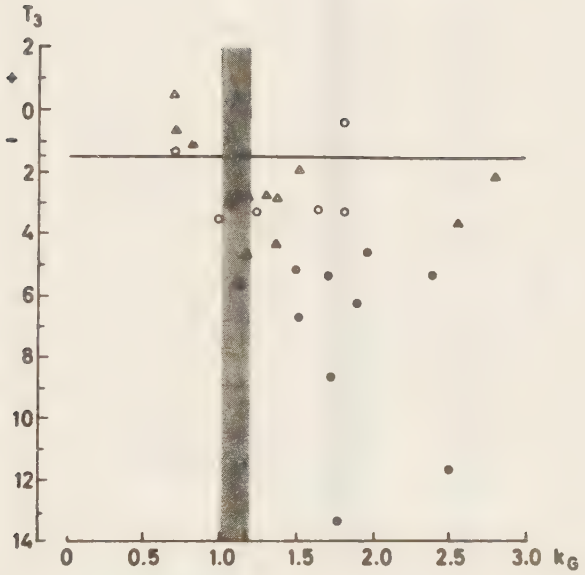


Abb.2: $k_G$-Werte und $T_3$-Werte. Die Hypertoniker sind durch offene Symbole, die gesunde Vergleichsgruppe durch ausgefüllte Symbole charakterisiert. Beim Tolbutamidtest wurden verschiedene Dosen verabfolgt. Die Kreise symbolisieren die Gabe von 25 mg/kg, die Dreiecke die Gabe von 10 mg Tolbutamid pro kg Körpergewicht.

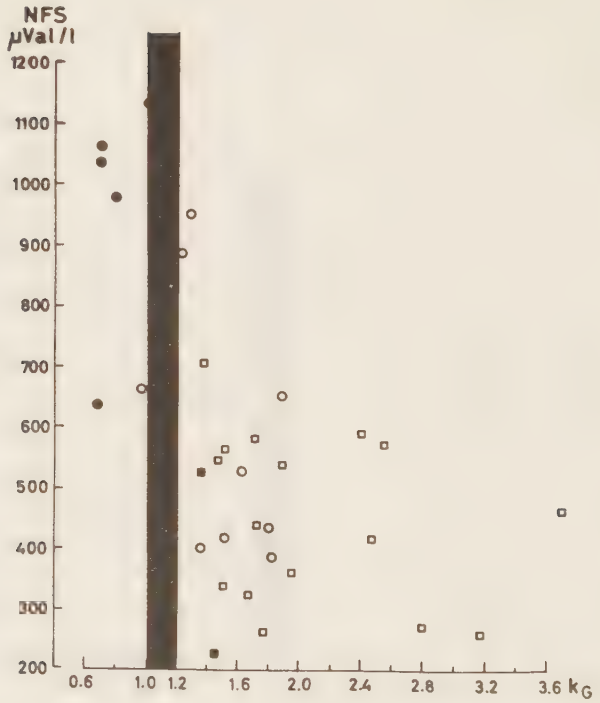


Abb.3: $k_G$-Werte und Nüchternspiegel der NFS. Die Kreise symbolisieren die Hypertoniker, die Vierecke die Gesunden. Gleichzeitig wurde das Verhalten der NFS nach der i.v.-GB berücksichtigt. Als normales Verhalten der NFS wird ein Wiederanstieg, als diabetisches Verhalten ein kontinuierlicher Abfall bis zum Ende der Untersuchung angesehen. Die offenen Symbole charakterisieren das normale, die ausgefüllten Symbole das diabetische Verhalten der NFS.

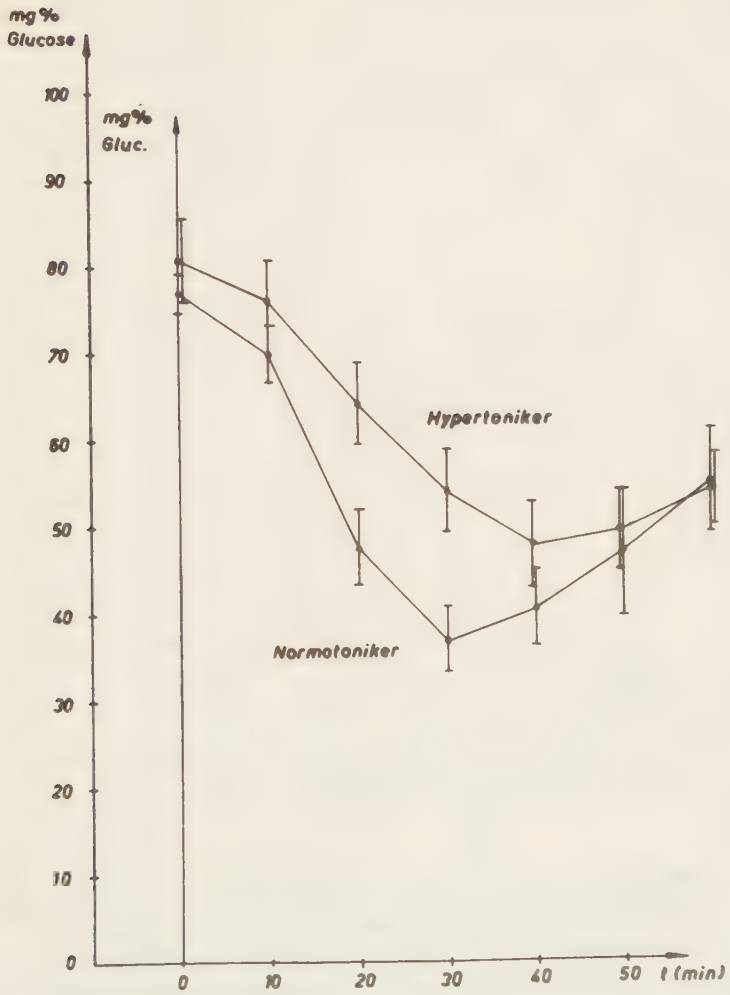


Abb. 4: Verhalten der Glucose beim intravenösen Tolbutamidtest. Mittelwerte ± S.E.M. der Hypertoniker und der Normotoniker. Bei beiden Gruppen wurde jeweils 25 mg Tolbutamid pro kg KG injziert. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Injektion. Fallzahlen und Signifikanz s. Tab. 5

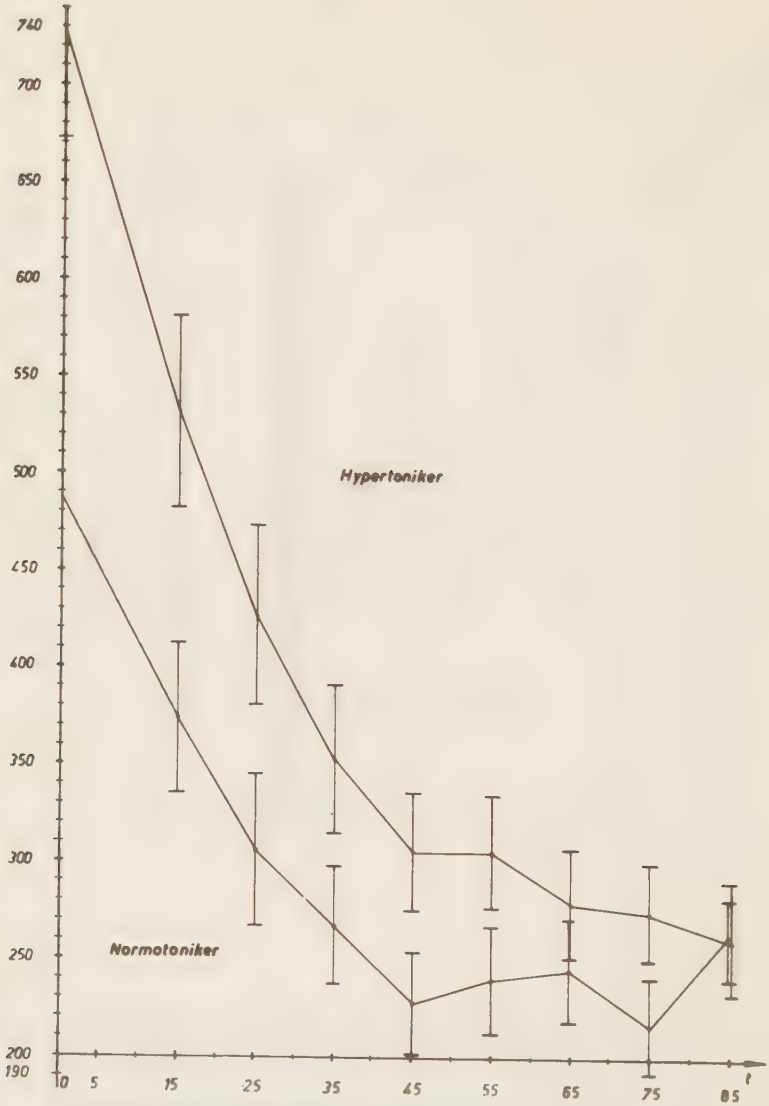


Abb. 5: Verhalten der NFS nach einer i.v.-GB. Mittelwertskurven + S.E.M. der Hypertoniker und Normotoniker. Zur S.E.M. der Nüchternwerte s. Text. Zum Zeitpunkt t = 0; ist die Glucoseinjektion beendet. Anzahl der Fälle und Significanz s. Tabelle 7.

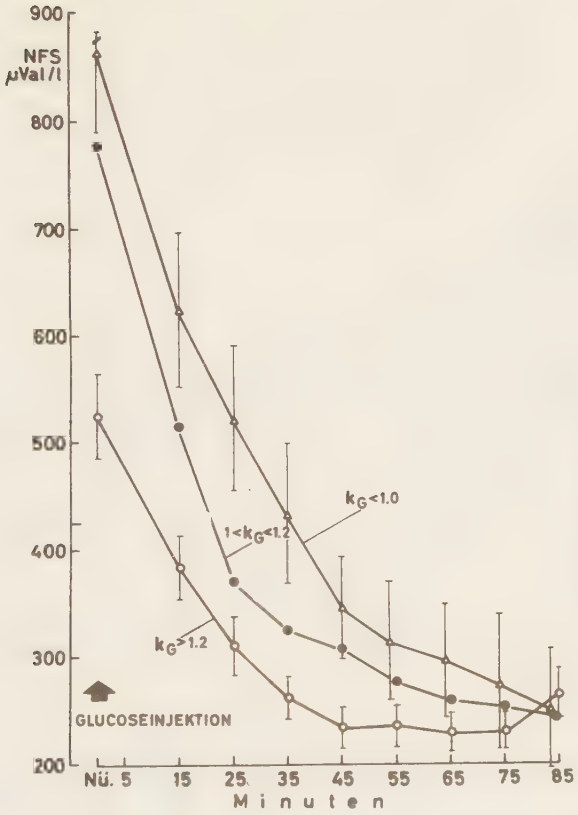


Abb. 6: Verhalten der NFS nach i.v.-GB in Abhängigkeit vom $k_G$-Wert. Der Blutdruck bleibt unberücksichtigt. Mittelwertskurven ± S.E.M. der Patientengruppen mit $k_G > 1,2$; $1,0 < k_G < 1,2$; und $k_G < 1,0$. Anzahl der Fälle und Signifikanz s. Tabelle 8.

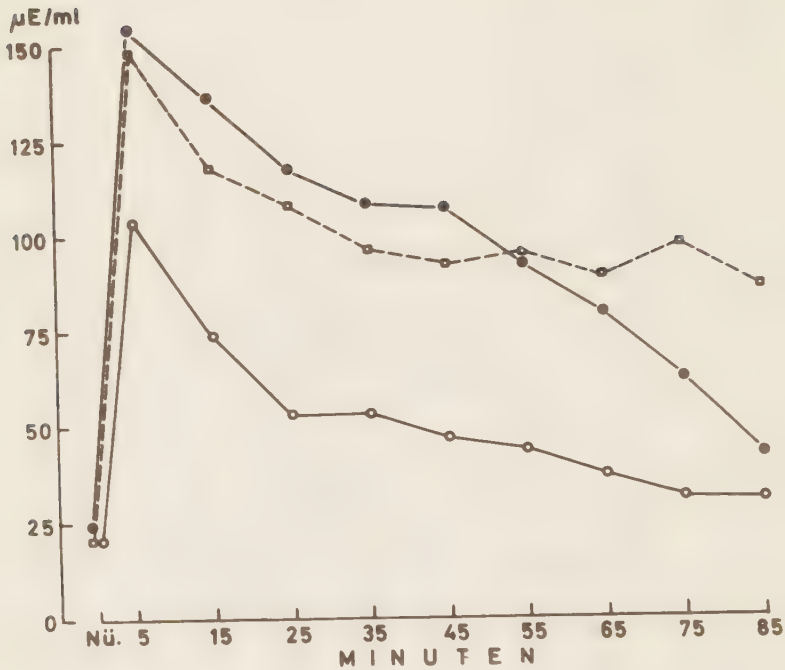


Abb. 8: Verhalten des IMI nach einer intravenösen Glucosebelastung bei Hypertonikern mit normalem bezw. erniedrigtem $k_G$-Wert. Hypertoniker mit normalem $k_G$-Wert sind durch ausgefüllte Kreise, Hypertoniker mit erniedrigtem $k_G$-Wert durch offene Vierecke, die Vergleichsgruppe der Gesunden durch offene Kreise symbolisiert.

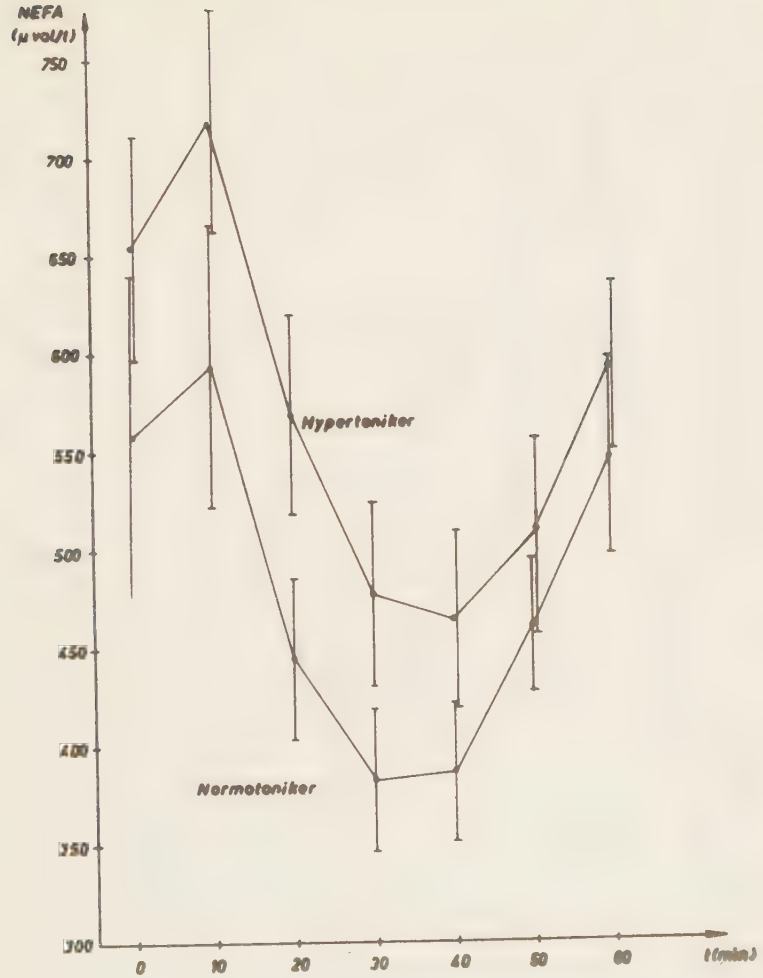


Abb. 7: Verhalten der NFS nach Tolbutamidgabe. Mittelwertskurven ± S.E.M. der Hypertoniker und Normotoniker. Die unterschiedliche Tolbutamiddosierung ist nicht berücksichtigt. S. dazu S.33 . Anzahl der Fälle und Signifikanz s. Tab. 9.

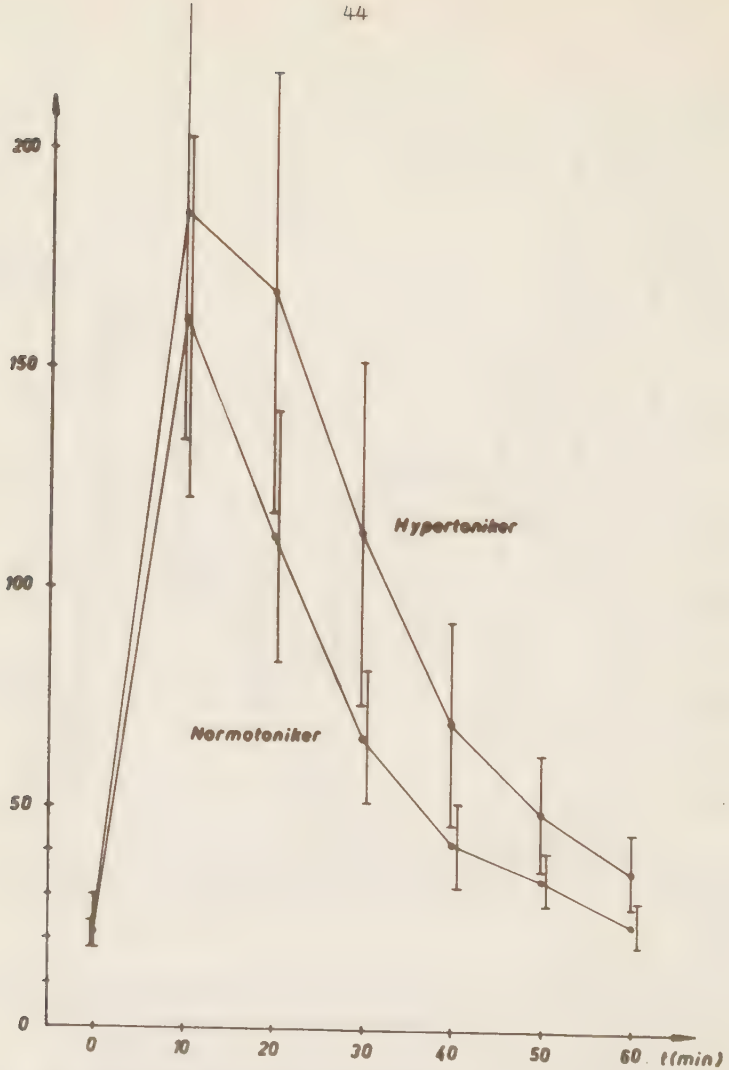


Abb. 9: IMI nach intravenöser Tolbutamidgabe. Mittelwertskurven ± S.E.M. der Gruppe der Hypertoniker und normotoniker nach Gabe von 25 mg Tolbutamid pro kg KG. Anzahl der Fälle und Signifikanz s. Tab. 10.

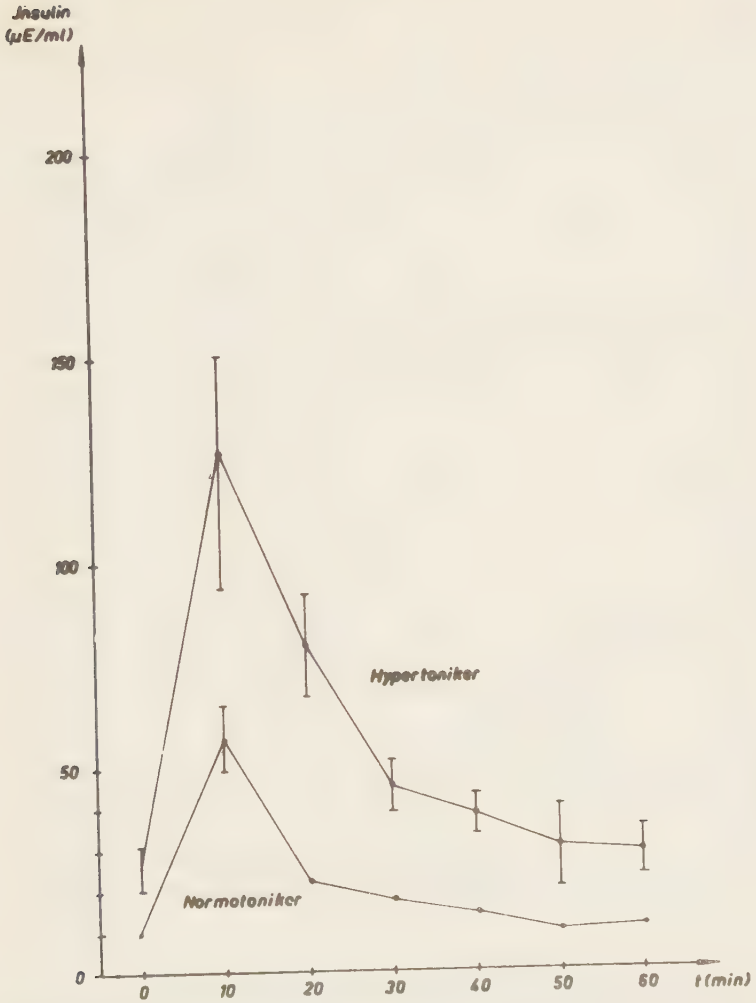


Abb. 10: Verhalten des IMI nach intravenöser Tolbutamidgabe. Mittelwertskurven ± S.E.M. der Hypertoniker und Normotoniker nach Gabe von 10 mg Tolbutamid pro kg Körpergewicht. Auf die Angabe des S.E.M. im Falle der Normotoniker wurde wegen der geringen Fallzahl verzichtet. Anzahl der Fälle und Signifikanz s. Tab. 11.

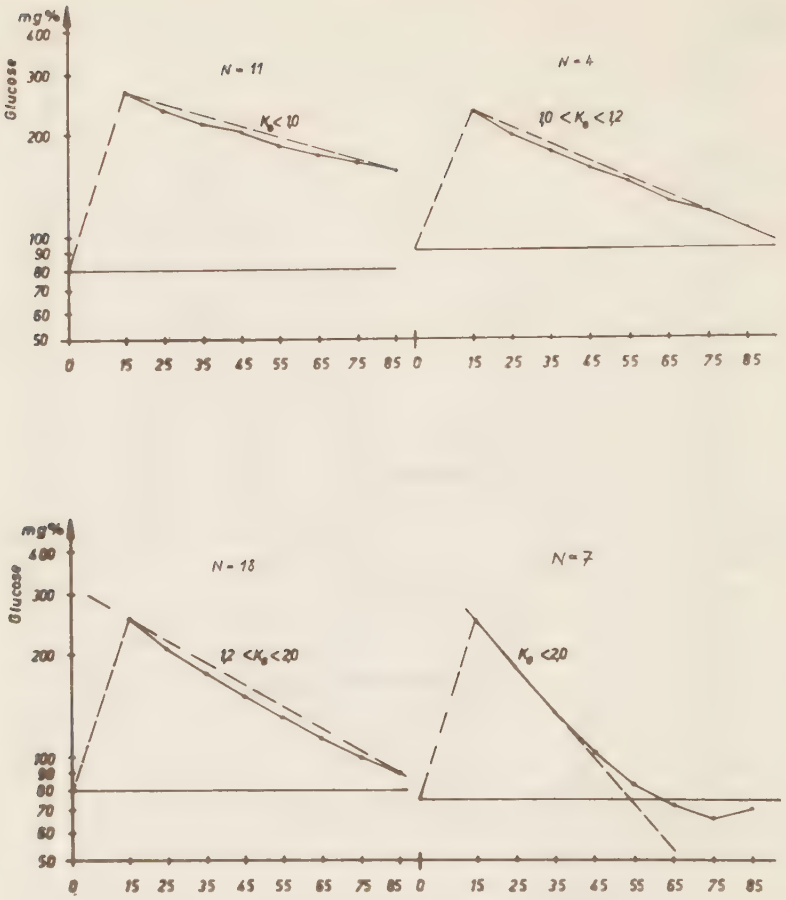


Abb. 11: Verhalten der Glucosekonzentration nach intravenöser Glucosebelastung. Mittelwertskurven von Gruppen mit verschiedenen $k_G$-Werten im einem semilogarithmischen Koordinatensystem. Die Fallzahl N und die Bedingungen für den $k_G$-Wert sind jeweils angegeben. Durch den Nü-Wert ist eine Horizontale gezeichnet. Erläuterungen s. Text S.24 .

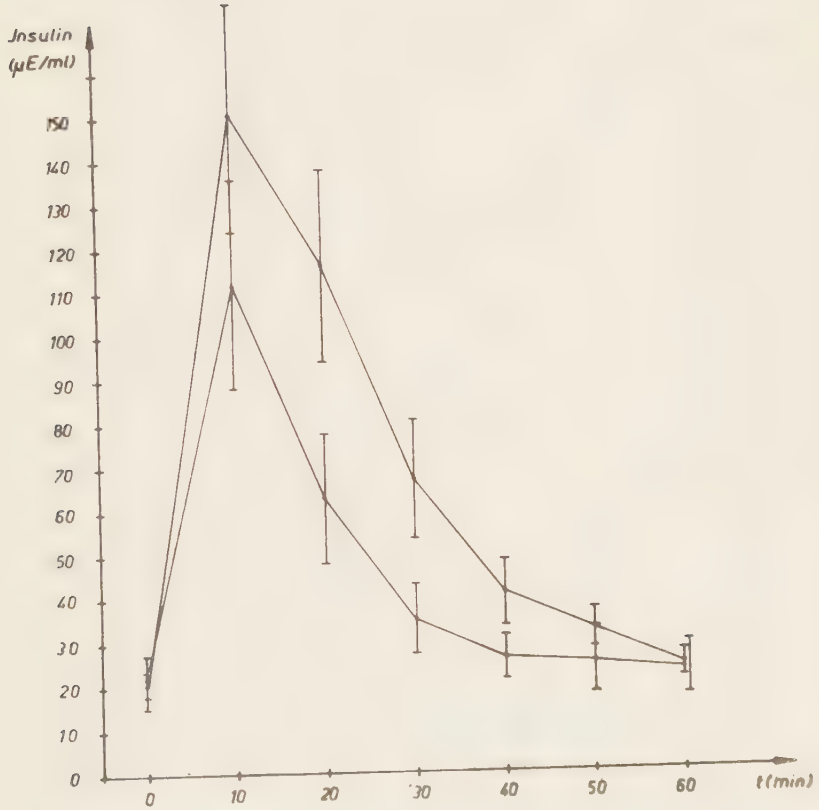


Abb. 12: Verhalten des IMI nach Gabe von 10 mg Tolbutamid pro kg Körpergewicht (untere Kurve) und von 25 mg pro kg Körpergewicht (obere Kurve). Mittelwerte ± S.E.M. Patienten mit einem $T_3$-Wert kleiner als -1,5 wurden in den Mittelwertskurven nicht berücksichtigt. Anzahl der Fälle und Signifikanz s. Tab. 12.

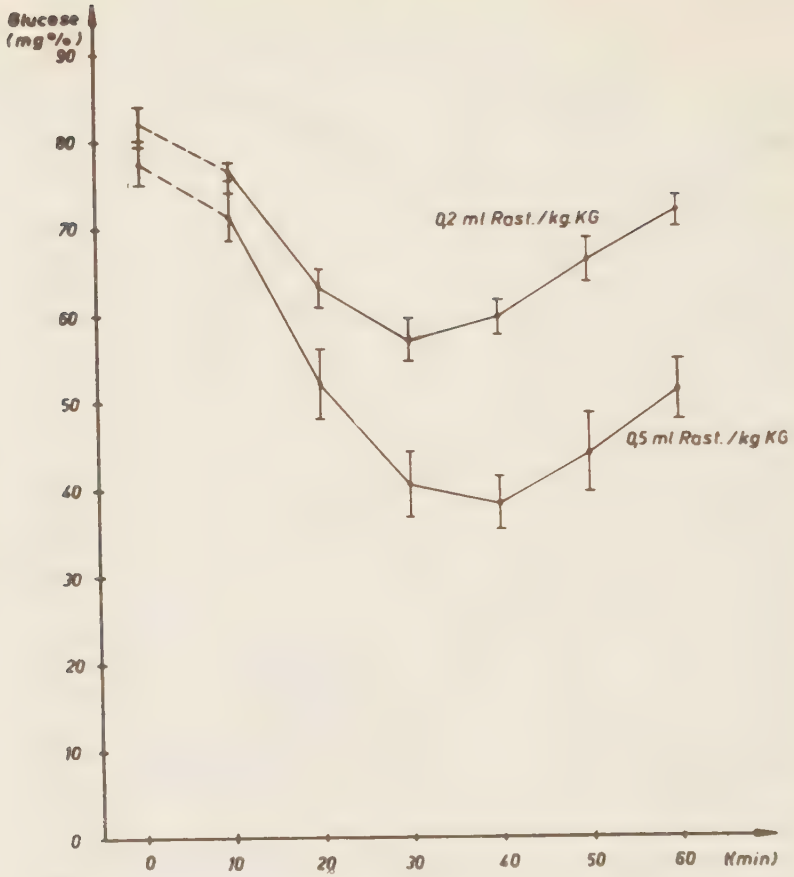


Abb. 13: Verhalten der Glucosekonzentration nach Gabe von 10 mg Tolbutamid pro kg KG (obere Kurve) bezw. 25 mg Tolbutamid pro kg KG (untere Kurve). Mittelwerte ± S.E.M. Nü-Wert und 10-Min.-Wert sind durch eine gestrichelte Linie verbunden, weil man annehmen muß, daß in Wirklichkeit die Kurve erst nach einer gewissen Latenzzeit zu fallen beginnt. Patienten mit einem $T_3$-Wert kleiner als -1,5 wurden in den Mittelwertskurven nicht berücksichtigt. Anzahl der Fälle und Signifikanz s. Tab. 13.

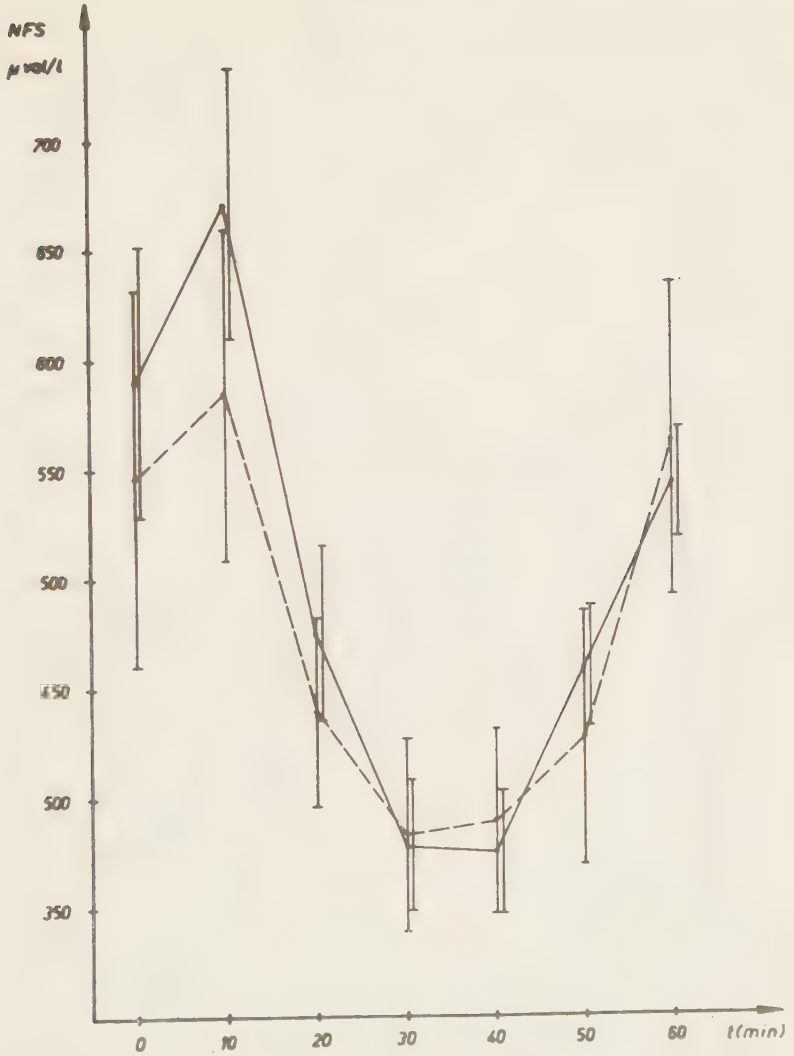


Abb. 14: Verhalten der NFS nach Gabe von 10 mg Tolbutamid pro kg KG (gestrichelte Linie) bezw. 25 mg Tolbut. pro kg KG (ausgezogene Linie). Mittelwerte ± S.E.M. Patienten mit einem $T_3$-Wert kleiner als -1,5 wurden in den Mittelwertskurven nicht berücksichtigt. Anzahl der Fälle und Signifikanz s. Tab. 14.

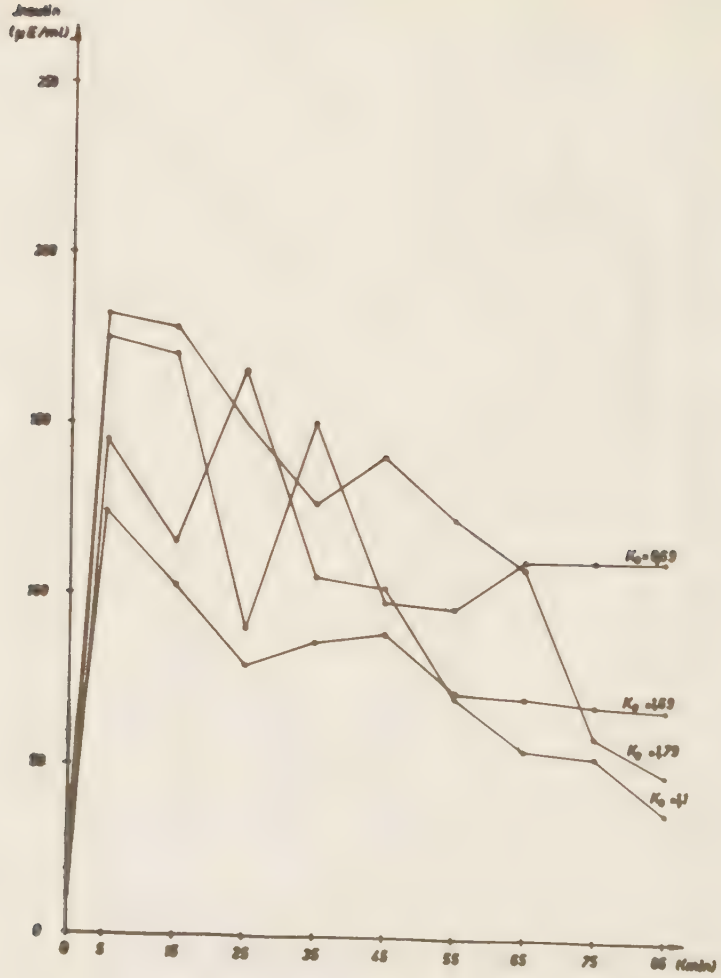

Abb. 15: Verhalten des immunologisch meßbaren Insulins nach intravenöser Glucosebelastung. Vier ausgewählte Einzelkurven.

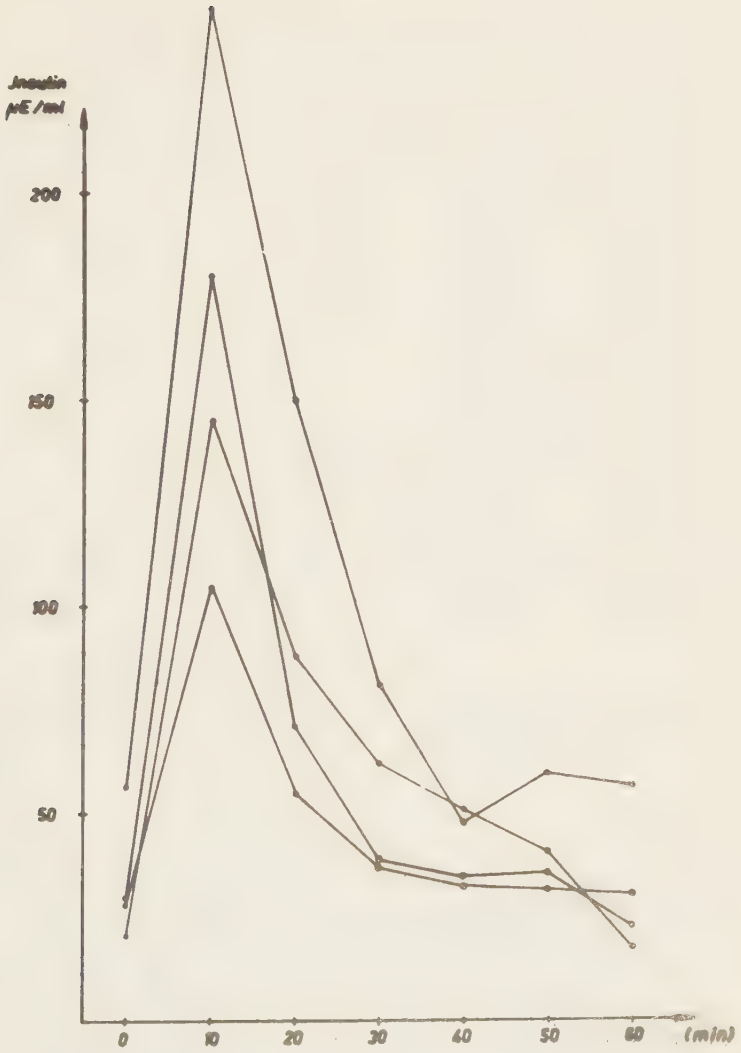


Abb. 16: Verhalten des immunologisch messbaren Insulins beim i.v.-TT. Vier ausgewählte Einzelkurven.

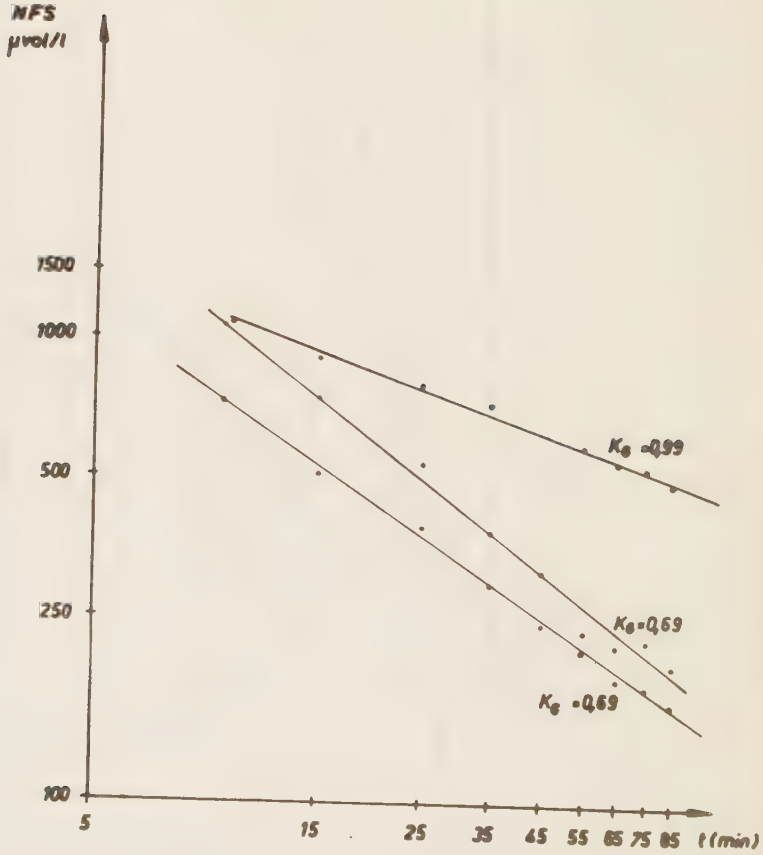


Abb. 17: Verhalten der NFS-Konzentration im Serum nach intravenöser Glucosebelastung gezeichnet in ein bilogarithmisches Koordinatensystem. Drei ausgewählte Einzelkurven.

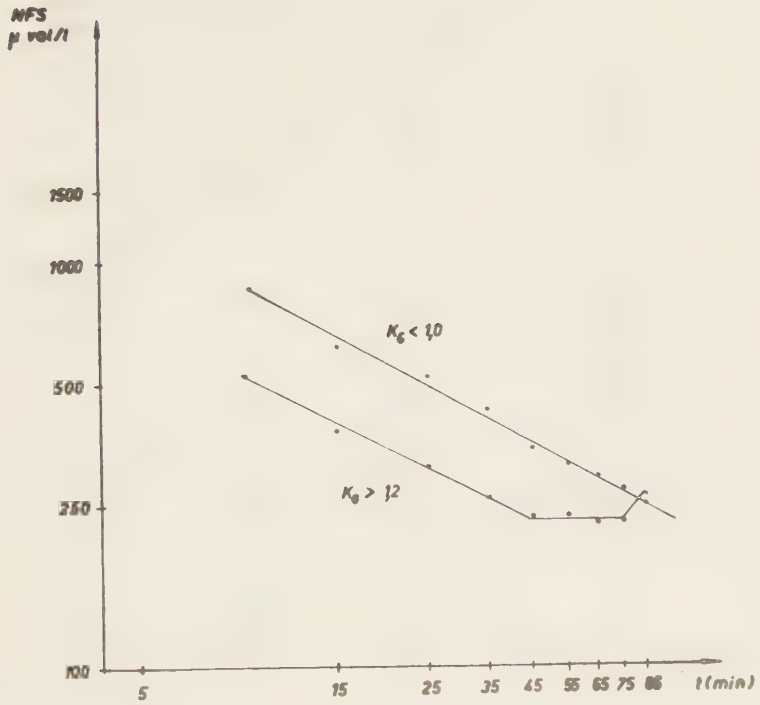


Abb. 18: Verhalten der NFS-Konzentration im Serum nach intravenöser Glucosebelastung, gezeichnet in ein bilogarithmisches Koordinatensystem. Mittelwertskurven der Probanden mit $k_G$ 1,0 und $k_G$ 1,2. Diese Kurven sind die gleichen wie in Abb. 6, der Nü-Wert ist jedoch nicht zum Zeitpunkt t = 0; sondern zum Zeitpunkt t = 8 Min.; bezw. t = 9,5 Min.; eingetragen. Anzahl der Fälle, S.E.M. und Signifikanz s. Tab. 8.

| | Normotoniker | Hypertoniker |
|---|---|---|
| Anzahl gesamt | 23 | 20 |
| Anzahl männlich | 23 | 15 |
| Anzahl weiblich | 0 | 5 |
| mittleres Alter | 34,5 Jahre | 39,2 Jahre |
| mittl. rel Gewicht | -4,79 kg | +1,84 kg |
| mittl. $k_G$-Wert | 2,01 | 1,22 |
| mittl. $T_3$-Wert bei 10 mg Tolbutamid/kg KG | -3,62 | -2,45 |
| mittl. $T_3$-Wert bei 25 mg Tolbutamid/kg KG | -7,39 | -2,54 |
| Anzahl m. $k_G < 1,0$ | 1 | 6 |
| Anzahl m. $1,0 < k_G < 1,2$ | 0 | 5 |
| Anzahl m. $k_G > 1,2$ | 22 | 9 |

Tabelle 1

| | | $k_G$ | $k_T$ | mg Tolb. | $T_3$ |
|---|---|---|---|---|---|
| G.J. | H | 0,69 | 1,67 | 25 | -1,42 |
| S.E. | H | 0,81 | 0,94 | 10 | -0,96 |
| P.J. | H | 0,67 | 0,46 | 10 | +0,55 |
| M.S. | H | 0,69 | 0,70 | 10 | -0,55 |
| H.O. | H | 1,06 | 1,35 | 10 | -2,8 |
| S.M. | H | 1,15 | 1,47 | 10 | -2,38 |
| H.R. | H | 1,18 | 2,48 | 10 | -4,6 |
| R.J. | H | 1,15 | 1,16 | 10 | -2,8 |
| S.K. | H | 1,12 | 2,66 | 10 | -5,6 |
| S.F. | H | 1,49 | 1,09 | 10 | -1,98 |
| S.N. | H | 1,22 | 1,56 | 25 | -3,29 |
| B.R. | H | 1,28 | 2,3 | 25 | -2,67 |
| G.H. | H | 1,82 | 1,76 | 25 | -3,29 |
| B.L. | H | 1,62 | 2,2 | 25 | -3,2 |
| R.A. | H | 1,35 | 0,81 | 10 | -2,85 |
| G.W. | N | 1,51 | 4,47 | 25 | -6,68 |
| F.H. | N | 2,38 | 3,3 | 25 | -5,32 |
| G.A. | N | 1,47 | 2,77 | 25 | -5,18 |
| R.P. | N | 1,36 | 2,1 | 10 | -4,3 |
| K.K. | N | 1,87 | 3,56 | 25 | -6,16 |
| B.G. | N | 2,56 | 1,33 | 10 | -3,64 |
| S.E. | N | 1,94 | 2,57 | 25 | -4,35 |
| D.L. | N | 1,69 | 1,98 | 25 | -5,3 |
| A.J. | N | 2,47 | 4,47 | 25 | -11,6 |

**Tabelle 2**
**Patienten, bei denen sowohl eine intravenöse Glucosebelastung als auch ein intravenöser Tolbutamidtest durchgeführt wurde. "H" bedeutet Hypertoniker, "N" Normotoniker. In der 2. Spalte ist die Eliminationskonstante $k_G$ der Glucose angegeben, wie sie aus dem Glucoseabfall nach der i.v.-GB berechnet werden kann, in der 3. Spalte die Eliminationskonstante $k_T$, wie sie sich aus dem Glucoseabfall nach Tolbutamidgabe ergibt. Die 4. Spalte gibt die jeweils verwendete Tolb.dosis an und in der Spalte 5 ist der $T_3$-Wert aufgezeichnet. Erläuterungen s. Text.**

| | |
|---|---|
| a) sofort | 0,200 |
| b) anschließend an dreimaliges Einfrieren und Wiederauftauen | 0,193 |
| c) nach Aufbewahren des Serums in der Gefriertruhe bei etwa -20°C. für | |
| 2 Tage | 0,220 |
| 4 Tage | 0,218 |
| 1,5 Wochen | 0,205 |
| 2,5 Wochen | 0,228 |
| 6 Wochen | 0,220 |
| 8 Wochen | 0,228 |
| 10 Wochen | 0,228 |
| d) nach Aufbewahren des Extrakts im Kühlschrank für | |
| 2 Tage | 0,213 |
| 4 Tage | 0,213 |
| 18 Tage | 0,210 |

Tabelle 3

Bestimmung der NFS-Konzentration in verschiedenen Portionen ein und desselben Serums. Die einzelnen Portionen wurden verschiedenen Bedingungen ausgesetzt, um zu prüfen, ob diese einen Einfluß auf die NFS-Konzentration haben. In der linken Spalte ist die zur Titration verbrauchte Menge an 0,018n-NaOH in ml angegeben. Näheres s. Text.

| t | Normotoniker | | | Hypertoniker | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | $\bar{x}$ (mg%) | S.E.M. | N | $\bar{x}$ (mg%) | S.E.M. | 2p |
| Nü | 23 | 78,3 | 1,4 | 20 | 80,6 | 2,7 | < 0,5 |
| 15 | 23 | 247,2 | 7,8 | 19 | 255,8 | 9,2 | < 0,5 |
| 25 | 22 | 196,1 | 7,1 | 20 | 224,4 | 9,0 | < 0,02 |
| 35 | 23 | 162,1 | 6,9 | 20 | 196,0 | 9,0 | < 0,005 |
| 45 | 23 | 134,7 | 6,7 | 18 | 172,4 | 10,0 | < 0,005 |
| 55 | 21 | 117,2 | 6,6 | 18 | 156,7 | 10,0 | < 0,005 |
| 65 | 20 | 102,7 | 7,8 | 19 | 143,3 | 9,1 | < 0,001 |
| 75 | 20 | 85,8 | 4,6 | 18 | 124,0 | 8,3 | < 0,001 |
| 85 | 21 | 83,6 | 4,6 | 18 | 119,1 | 9,5 | < 0,005 |

Tabelle 4

Glucose nach i.v.-GB. Zahlenwerte zu Abb. 1, obere Hälfte. N bedeutet die Fallzahl, $\bar{x}$ den Mittelwert, S.E.M. die mittlere Streubreite des Mittelwerts. 2p gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der der Unterschied zwischen den Mittelwerten zufällig ist. Diese Abkürzungen gelten auch für die übrigen Tabellen.

| t | Normotoniker | | | Hypertoniker | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | $\bar{x}$ (µE/ml) | S.E.M. | N | $\bar{x}$ (µE/ml) | S.E.M | 2p |
| Nü | 17 | 20,9 | 3,2 | 19 | 22,1 | 2,9 | < 0,8 |
| 5 | 12 | 147,8 | 44,2 | 14 | 151,3 | 26,6 | < 0,95 |
| 15 | 17 | 95,1 | 23,9 | 18 | 127,3 | 20,6 | < 0,4 |
| 25 | 16 | 64,0 | 12,5 | 19 | 112,5 | 14,4 | < 0,02 |
| 35 | 17 | 57,1 | 8,9 | 18 | 102,1 | 13,0 | < 0,01 |
| 45 | 17 | 49,2 | 7,6 | 16 | 99,5 | 13,7 | < 0,005 |
| 55 | 15 | 43,9 | 6,8 | 17 | 93,9 | 13,9 | < 0,005 |
| 65 | 15 | 38,8 | 6,7 | 18 | 84,6 | 11,1 | < 0,005 |
| 75 | 15 | 28,6 | 6,3 | 16 | 79,7 | 10,3 | < 0,001 |
| 85 | 15 | 29,8 | 5,4 | 18 | 64,3 | 9,9 | < 0,01 |

Tabelle 5

Insulin nach i.v.-GB. Zahlenwerte zu Abb. 1, untere Hälfte.

| | Normotoniker | | | Hypertoniker | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | N | x (mg%) | S.E.M. | N | x (mg%) | S.E.M. | 2p |
| Nü | 9 | 76,9 | 2,4 | 7 | 80,7 | 4,8 | < 0,5 |
| 10 | 7 | 69,8 | 3,4 | 7 | 76,0 | 4,8 | ≈0,3 |
| 20 | 9 | 47,7 | 4,3 | 7 | 64,2 | 4,7 | ≈0,02 |
| 30 | 9 | 36,8 | 3,9 | 7 | 54,1 | 4,7 | < 0,02 |
| 40 | 9 | 40,4 | 4,4 | 7 | 47,8 | 5,0 | <0,3 |
| 50 | 7 | 46,9 | 7,3 | 7 | 49,4 | 4,7 | <0,8 |
| 60 | 8 | 55,2 | 6,0 | 7 | 54,0 | 4,3 | <0,9 |

Tabelle 5
Glucose beim i.v. Tolbutamidtest bei Verwendung von 25 mg Tolbutamid pro kg Körpergewicht. Zahlenwerte zu Abb. 4.

| | Normotoniker | | | Hypertoniker | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| t | N | x (mg%) | S.E.M. (mg%) | N | x (mg%) | S.E.M. (mg%) |
| Nü | 4 | 79,5 | | 10 | 85,8 | 4,3 |
| 10 | 4 | 74,7 | | 10 | 80,5 | 4,4 |
| 20 | 4 | 59,9 | | 10 | 71,4 | 5,8 |
| 30 | 3 | 54,2 | | 10 | 65,0 | 6,1 |
| 40 | 4 | 55,1 | | 8 | 68,3 | 6,6 |
| 50 | 3 | 62,7 | | 7 | 71,7 | 6,5 |
| 60 | 4 | 71,0 | | 10 | 72,5 | 4,2 |

Tabelle 6
Glucose beim i.v. Tolbutamidtest bei Verwendung von 10 mg Tolbutamid pro kg Körpergewicht. Für die Normotoniker wurde infolge der geringen Fallzahl das S.E.M. nicht berechnet. Aus den gleichen Gründen wurde auf die Berechnung der Signifikanz verzichtet.

| | Normotoniker | | | Hypertoniker | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | N | $\bar{x}$ (µval/l) | S.E.M. | N | $\bar{x}$ (µval/l) | S.E.M. | 2p |
| Nü | 18 | 489 | 41,2 | 19 | 728 | 55,8 | < 0,005 |
| 15 | 18 | 373 | 38,6 | 18 | 531 | 48,7 | < 0,02 |
| 25 | 16 | 306 | 38,9 | 18 | 427 | 46,0 | < 0,1 |
| 35 | 18 | 267 | 30,3 | 19 | 353 | 38,6 | < 0,1 |
| 45 | 18 | 228 | 26,0 | 17 | 306 | 3o,5 | < 0,1 |
| 55 | 16 | 240 | 27,3 | 17 | 306 | 29,1 | ≈ 0,1 |
| 65 | 17 | 245 | 25,7 | 17 | 279 | 28,5 | < 0,4 |
| 75 | 14 | 217 | 23,5 | 16 | 275 | 25,0 | < 0,2 |
| 85 | 16 | 264 | 28,7 | 17 | 261 | 21,4 | < 0,95 |

Tabelle 7

Verhalten der NFS nach i.v.-GB. Zahlenwerte zu Abb. 5. Vergleich zwischen Normotonikern und Hypertonikern

| | $k_G > 1,2$ | | | $1 < k_G < 1,2$ | | $k_G < 1,0$ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | N | $\bar{x}$ µval/l | S.E.M. | N | $\bar{x}$ µval/l | N | $\bar{x}$ µval/l | S.E.M. | 2p |
| Nü | 22 | 523 | 4o,3 | 5 | 776 | 9 | 865 | 74,5 | <0,001 |
| 15 | 22 | 382 | 30,9 | 4 | 514 | 8 | 622 | 73,9 | <0,005 |
| 25 | 20 | 310 | 26,6 | 4 | 368 | 8 | 522 | 68,0 | <0,005 |
| 35 | 22 | 259 | 18,5 | 5 | 324 | 8 | 431 | 65,6 | <0,005 |
| 45 | 22 | 233 | 18,5 | 4 | 304 | 7 | 343 | 48,9 | <0,02 |
| 55 | 20 | 234 | 18,5 | 4 | 276 | 8 | 313 | 56,3 | <0,1 |
| 65 | 21 | 226 | 18,2 | 4 | 259 | 8 | 293 | 51,7 | <0,2 |
| 75 | 19 | 227 | 16,8 | 5 | 252 | 6 | 273 | 62,9 | <0,4 |
| 85 | 21 | 262 | 20,9 | 5 | 242 | 7 | 249 | 54,9 | <0,8 |

Tabelle 8

Verhalten der NFS nach i.v.-GB. Zahlenwerte zu Abb. 6. Vergleich zwischen den Gruppen mit $k_G < 1,0$; $1,0 < k_G < 1,2$; und $k_G > 1,2$. Die Wahrscheinlichkeit 2p bezieht sich auf den Unterschied zwischen den Gruppen mit $k_G > 1,2$; und $k_G < 1,0$.
Für die Gruppe mit $1,0 < k_G < 1,2$ ist wegen der geringen Fallzahl ein S.E.M. nicht angegeben.

| t | Normotoniker N | $\bar{x}$ µval/l | S.E.M. | Hypertoniker N | $\bar{x}$ µval/l | S.E.M. | 2p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nü | 11 | 558 | 82,1 | 17 | 654 | 57,1 | < 0,4 |
| 10 | 10 | 594 | 72,3 | 17 | 719 | 57,2 | < 0,2 |
| 20 | 11 | 444 | 40,9 | 17 | 569 | 50,9 | < 0,1 |
| 30 | 11 | 382 | 35,7 | 17 | 477 | 47,2 | < 0,2 |
| 40 | 10 | 386 | 34,9 | 15 | 464 | 45,2 | < 0,3 |
| 50 | 11 | 461 | 34,3 | 12 | 506 | 49,6 | < 0,5 |
| 60 | 11 | 547 | 50,1 | 16 | 593 | 42,8 | < 0,5 |

Tabelle 9

NFS beim intravenösen Tolbutamidtest. Zahlenwerte zu Abb. 7. Vergleich zwischen Normotonikern und Hypertonikern.

| t | Normotoniker N | $\bar{x}$ µE/ml | S.E.M. | Hypertoniker N | $\bar{x}$ µE/ml | S.E.M. | 2p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nü | 8 | 21,0 | 3,3 | 7 | 24,0 | 6,0 | < 0,7 |
| 10 | 7 | 161,6 | 40,8 | 7 | 185,4 | 51,8 | < 0,8 |
| 20 | 8 | 111,6 | 28,6 | 7 | 166,7 | 49,6 | < 0,4 |
| 30 | 8 | 66,0 | 15,3 | 7 | 112,1 | 39,0 | < 0,3 |
| 40 | 8 | 42,1 | 9,1 | 7 | 69,3 | 23,3 | < 0,3 |
| 50 | 7 | 34,0 | 6,0 | 7 | 49,3 | 13,3 | < 0,4 |
| 60 | 7 | 24,0 | 5,2 | 7 | 36,0 | 8,6 | < 0,3 |

Tabelle 10

IMI beim intravenösen Tolbutamidtest bei Verwendung von 25 mg Tolbutamid pro kg Körpergewicht. Zahlenwerte zu Abb. 9. Vergleich zwischen Normotonikern und Hypertonikern.

| | Normotoniker | | | Hypertoniker | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| t | N | $\bar{x}$ µE/ml | S.E.M. | N | $\bar{x}$ µE/ml | S.E.M. |
| Nü | 4 | 10,8 | 6,4 | 8 | 25,5 | 5,4 |
| 10 | 4 | 57,3 | 8,2 | 8 | 126,9 | 23,6 |
| 20 | 4 | 22,3 | 9,0 | 8 | 79,6 | 12,6 |
| 30 | 4 | 17,3 | 8,9 | 8 | 44,8 | 6,4 |
| 40 | 4 | 13,8 | 7,8 | 6 | 38,0 | 5,0 |
| 50 | 3 | 9,7 | 8,2 | 5 | 29,8 | 10,0 |
| 60 | 4 | 10,5 | 5,6 | 8 | 28,6 | 6,0 |

Tabelle 11

IMI beim intravenösen Tolbutamidtest bei Verwendung von 10 mg Tolbutamid pro kg Körpergewicht bei Hypertonikern und Normotonikern. Zahlenwerte zu Abb. 10. Auf die Berechnung von 2p wurde wegen der geringen Fallzahl verzichtet.

| | 10 mg Tolb./kg KG | | | 25 mg Tolb./kg KG | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | N | $\bar{x}$ µE/ml | S.E.M. | N | $\bar{x}$ µE/ml | S.E.M. | 2p |
| Nü | 8 | 22,1 | 5,6 | 13 | 20,7 | 2,7 | $\approx 0{,}8$ |
| 10 | 8 | 111,9 | 24,0 | 12 | 151,1 | 26,1 | $< 0{,}3$ |
| 20 | 8 | 63,2 | 14,5 | 13 | 115,7 | 21,8 | $\approx 0{,}1$ |
| 30 | 7 | 34,7 | 8,0 | 13 | 67,3 | 13,5 | $< 0{,}1$ |
| 40 | 7 | 26,3 | 5,2 | 13 | 40,9 | 7,6 | $< 0{,}2$ |
| 50 | 6 | 25,0 | 7,5 | 12 | 32,6 | 4,6 | $< 0{,}4$ |
| 60 | 9 | 23,0 | 5,7 | 12 | 24,0 | 3,3 | $< 0{,}9$ |

Tabelle 12

IMI beim intravenösen Tolbutamidtest. Vergleich bei Verwendung von 10 bezw. 25 mg Tolbutamid pro kg Körpergewicht. Nur Patienten mit normalem $T_3$-Wert sind berücksichtigt. Zahlenwerte zu Abb. 12.

| | 25 mg Tolb./kg KG | | | 10 mg Tolb./kg KG | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | N | $\bar{x}$ mg% | S.E.M. | N | $\bar{x}$ mg% | S.E.M. | 2p |
| Nü | 11 | 77,4 | 2,4 | 11 | 82,0 | 2,0 | <0,2 |
| 10 | 9 | 71,3 | 2,7 | 11 | 76,5 | 1,7 | <0,2 |
| 20 | 11 | 52,0 | 3,8 | 11 | 63,2 | 2,3 | <0,025 |
| 30 | 11 | 40,4 | 3,7 | 10 | 57,1 | 2,5 | <0,005 |
| 40 | 11 | 38,3 | 3,0 | 9 | 59,5 | 2,1 | <0,001 |
| 50 | 10 | 43,9 | 4,5 | 7 | 66,2 | 2,5 | <0,005 |
| 60 | 11 | 51,2 | 3,4 | 11 | 71,6 | 1,7 | <0,001 |

Tabelle 13

Glucose beim intravenösen Tolbutamidtest. Vergleich bei Verwendung von 10 bezw. 25 mg Tolbutamid pro kg Körpergewicht. Nur Patienten mit normalem $T_3$-Wert sind berücksichtigt. Zahlenwerte zu Abb. 13.

| | 10 mg Tolb./kg KG | | | 25 mg Tolb./kg KG | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | N | $\bar{x}$ µval/l | S.E.M. | N | $\bar{x}$ µval/l | S.E.M. | 2p |
| Nü | 11 | 546 | 86,1 | 12 | 590 | 62,2 | <0,7 |
| 10 | 11 | 575 | 75,4 | 11 | 672 | 61,7 | <0,4 |
| 20 | 11 | 440 | 42,5 | 12 | 475 | 40,3 | <0,6 |
| 30 | 10 | 383 | 44,4 | 12 | 378 | 29,6 | <0,95 |
| 40 | 9 | 389 | 42,2 | 11 | 375 | 28,3 | <0,8 |
| 50 | 7 | 427 | 58,4 | 12 | 460 | 27,1 | <0,6 |
| 60 | 10 | 564 | 72,3 | 12 | 544 | 25,4 | <0,8 |

Tabelle 14

NFS-Konzentration beim intravenösen Tolbutamidtest. Vergleich bei Verwendung von 10 bezw. 25 mg Tolbutamid pro kg Körpergewicht. Nur Patienten mit normalem $T_3$-Wert sind berücksichtigt. Zahlenwerte zu Abb. 14.

## VI. D I S K U S S I O N

Die Hälfte der von uns untersuchten Patienten mit erhöhtem Blutdruck wies erhöhte Nüchternwerte der NFS, eine verminderte GT und erhöhte Werte des IMI nach Glucose- und Tolbutamidreiz auf. Entsprechend den Definitionen der WHO müssen sie als asymptomatische Diabetiker eingestuft werden. Die gleiche Symptomenkonstellation findet sich in einem sehr hohen Prozentsatz bei der Adipositas (7, 8, 17, 39, 43, 80). Die essentielle Hypertonie ist häufig von einer erheblichen Übergewichtigkeit des Patienten begleitet. Wie bereits erwähnt, haben wir deshalb alle übergewichtigen Hochdruckkranken aus unseren Untersuchungen ausgeschlossen, um eine durch die Adipositas bedingte endokrin-metabolische Störung ausschließen zu können. Tatsächlich ist die GT bei übergewichtigen Hypertonikern häufiger erniedrigt als bei normalgewichtigen (23, 38, 49).

Aber auch bei den übrigen Hypertonikern mit normaler GT und normalem Verhalten der NFS stieg das IMI nach Glucose- und Tolbutamidreiz im Vergleich zu den Gesunden auf deutlich höhere Werte an. Damit können wir die Ergebnisse von WELBORN und Mitarb. (78) bestätigen. Bei normalgewichtigen Hypertonikern fanden sie nach oraler Glucosegabe erhöhte Werte des immunologisch meßbaren Insulins. Sie sonderten von vorneherein Patienten mit einer verminderten GT von ihren Untersuchungen aus. Im Unterschied zu uns stellten diese Autoren bereits erhöhte Nüchternwerte von Insulin bei ihren Kranken fest.

Diese Befunde deuten auf eine endokrin-metabolische Störung bei der essentiellen Hypertonie hin mit nur graduell verschiedener Ausprägung dieser Störung. Dabei erhebt sich die Frage, ob nicht die endokrin-metabolische Störung und die Blutdruckerhöhung auf ein wenigstens partiell gemeinsames pathogenetisches Prinzip zurückzuführen sind. So sind in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie immer wieder auch Nebennierenhormone erörtert worden. Wenngleich die Befunde divergieren (10, 28, 75) wird bei der essentiellen Hypertonie in einem kleinen Prozentsatz eine geringgradig vermehrte

Katecholaminausscheidung gefunden (2, 75). PORTE und Mitarb. (64) sowie andere Autoren (37, 44, 52) konnten zeigen, daß Adrenalin und Noradrenalin trotz blutzuckersteigernder Wirkung die Insulininkretion hemmen. Unsere Befunde erhöhter Insulinspiegel bei der essentiellen Hypertonie schließen deshalb die Annahme aus, daß die Nebennierenmarkhormone für die endokrine und metabolische Störung bei der Hypertonie verantwortlich zu machen sind.

Neben den Hormonen des Nebennierenmarks können auch die Hormone der Nebennierenrinde sowohl eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels im Sinne eines Diabetes mellitus wie auch einen Bluthochdruck verursachen. Dafür sprechen schon die klinischen Befunde, wie sie beim Cushing- und Conn-Syndrom einerseits, beim Morbus Addison andrerseits erhoben werden können. EDER und SCHWARZ (24) sowie LIEBEGOTT (54) weisen darauf hin, daß bei der essentiellen Hypertonie eine Nebennierenrindenvergrößerung besteht, die von BÜNGELER (11) als Anpassungshyperplasie bezeichnet wurde. Trotz dieser Hyperplasie vermißten diese Autoren eine gesteigerte Produktion von Glukokortikoiden. Sie konnten aber eine vermehrte Funktionsreserve nach Stimulierung durch ACTH nachweisen. KARL und RAITH (45) wiesen bei Hypertonikern eine erhöhte Sekretionsrate von Cortikosteron nach. KORNEL und Mitarb. (50, 51) fanden bei der essentiellen Hypertonie im Plasma und Urin erhöhte Werte einer wahrscheinlich sulfatierten Fraktion der 17-Hydroxycorticosteroide bei gleichzeitiger Verminderung der glucuronidierten Anteile. Der diabetogene Effekt der Glukokortikoide beruht nicht auf einer Hemmung der Insulininkretion. SCHWARZ und Mitarb. (70) konnten zeigen, daß beim Cushing-Syndrom nicht nur der Nüchternwert des Plasmainsulins erhöht ist, sondern daß nach oraler GB die Insulinspiegel auf ein Vielfaches der Norm ansteigen. Nach WILLIAMS und ENSICK (79) greifen die Glukokortikoide möglicherweise direkt am Inselorgan des Pankreas an und setzen dort vermehrt Insulin frei. Somit ist es durchaus denkbar, daß die von KORNEL vermehrt gefundene Fraktion der 17-Hydroxy-Kortikosteroide für die Störung des Kohlehydratstoffwechsels bei der essentiellen Hypertonie verantwortlich ist. KORNEL

fand bei seinen Patienten allerdings keine GT-Störung. Es geht jedoch aus seiner Arbeit die Technik der GB nicht hervor. Insulinspiegel wurden nicht bestimmt.

Eine zweite Gruppe von blutdruckwirksamen Hormonen der Nebennierenrinde sind die Mineralokortikoide. CONN und Mitarb. (14, 15) konnten in systematischen Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, daß in etwa 25 % aller Fälle mit einer "essentiellen" Hypertonie ein primärer Aldosteronismus vorliegt. Dabei ist von Bedeutung, daß das Serumkalium nicht erniedrigt sein muß. Wiederum die Hälfte seiner Patienten mit einem Aldosteronismus wies eine verminderte GT auf, die sich nach erfolgreicher Operation wie auch durch praeoperative Kaliumsubstitution besserte. Die GT-Störung führt CONN deshalb auf eine Kaliumverarmung des Organismus zurück, die sich im Serumspiegel nicht manifestieren muß. Die Insulinreaktion auf eine orale GB verlief bei den von CONN untersuchten Patienten nach dem Typ der verzögerten Inkretion. Dieses diabetische Verhalten der Insulinreaktion war ebenfalls durch praeoperative Gabe von Kalium zu normalisieren.

Auch von unseren Patienten mit einer Hypertonie zeigten einige einen verzögerten Anstieg des Insulins nach der GB. Elektrolytstörungen lagen in keinem Fall vor. Damit wird es zumindest denkbar, daß sie an einem normokaliämischen primären Aldosteronismus litten. Zur schlüssigen Beweisführung eines Aldosteronismus gehört die quantitative Kontrolle des Aldosteron- und Renin-Systems. Die Durchführung solcher Bestimmungen ist sehr aufwendig und bleibt vorläufig Speziallaboratorien vorbehalten. In der Diagnostik der essentiellen Hypertonie ergeben sich jedoch für die Zukunft ganz neue Aspekte.

Schließlich wäre auf neuere Befunde von MINTZ und Mitarb. (56) hinzuweisen, wonach das Angiotensin, das zwischen Renin und Aldosteron vermittelt und für manche Formen des renalen Hochdrucks verantwortlich ist, inhibitorisch am Inselapparat des Pancreas angreift. Aus diesem Grund kommt es als Ursache für unsere Befunde nicht in Frage.

Die erhöhten Insulinspiegel bei normalen oder gar erhöhten Blutzuckerwerten lassen auf eine erhöhte Insulinresistenz

schließen. Möglicherweise spielen hormonale und humorale Antagonisten oder veränderte Eiweißbindungsverhältnisse eine Rolle, über deren Zahl und Bedeutung beim heutigen Stand der Diabetesforschung keine einheitliche Auffassung vertreten wird. Die Theorie von JENKINS (40), wonach die erhöhten Spiegel an NFS und Ketonkörpern am Anfang stehen und sekundär zu einer Stimulierung der Insulininkretion führen, kommt zumindest für unsere Patienten nicht in Betracht (s. S.21).

Die Betrachtung der Kurven des NFS-Abfalls nach i.v.-GB bei Gesunden und Patienten mit asymptomatischem Diabetes, führte zu dem Ergebnis, daß bei verminderter GT die Glucoseassimilation des Fettgewebes bezüglich ihrer Dynamik normal und auf Kosten der übrigen Gewebe in ihrem Umfang gesteigert ist. Damit läßt sich auch die Neigung zur Adipositas bei Patienten mit verminderter GT erklären. Die Abhängigkeit der Lipogenese von der Glucoseutilisation des Fettgewebes allein macht eine solche Annahme notwendig.

SHAFRIR und GUTMAN (72) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie betrachteten die Kurven des NFS-Abfalls nach oraler GB und postulierten, daß bei einer großen Zahl von Diabetikern das Fettgewebe normal funktioniert. Auch sie folgerten weiter, daß die gestörte Glucoseaufnahme der übrigen insulinabhängigen Gewebe, die für die hohe Glucosekonzentration im Blut verantwortlich ist, dazu führt, daß dem Fettgewebe länger und mehr Glucose zur Verfügung steht. Damit erkläre sich der verzögerte Wiederanstieg der NFS, wie ihn diese Autoren bei diesen Patienten fanden. CARLSON und ÖSTMAN (12) fanden bei in-vitro-Versuchen mit menschlichem Fettgewebe keine signifikanten Unterschiede in der Glucoseaufnahme zwischen Gesunden und Diabetikern. Sie weisen darauf hin, daß der gestörte Lipid-Metabolismus beim Diabetes nicht mit einer gestörten Glucoseaufnahme des Fettgewebes erklärt werden kann. Diese Befunde stehen allerdings im Gegensatz zu denen, die von KAHLENBERG und KALANT (42) erhoben wurden. Diese Autoren fanden bei Omentum von Diabetikern eine signifikant niedrigere Glucoseutilisation als bei Omentum von Normalen. Ersteres zeigte außerdem eine herabgesetzte Empfindlichkeit gegenüber Insulin.

Es gibt verschiedene Theorien, die das normale Verhalten des Fettgewebes bei gestörter Glucoseaufnahme der übrigen Gewebe und damit die Neigung zur Adipositas zu erklären versuchen. RANDLE und Mitarb. (65) nehmen folgendes an: entsprechend der Konzeption des "glucose fatty acid cycle" setzen erhöhte Spiegel der NFS und der Ketonkörper, wie wir sie beim Diabetiker finden, die Insulinwirksamkeit herab. Das nach Stimulierung ausgeschüttete Insulin bewirke nun eine Antilipolyse nur im Fettgewebe. Dadurch falle die NFS-Konzentration im Fettgewebe und auch im Plasma ab; die Insulinempfindlichkeit des Fettgewebes steigt. Auf die Lipolyse im Muskelgewebe dagegen habe das Insulin keinen Einfluß, die NFS-Konzentration bleibt lokal erhöht und damit bleibt auch die Unempfindlichkeit gegenüber Insulin bestehen.

Andere Erklärungen gehen aus von den von VALLANCE-OWEN und LILLEY gefundenen albumin-gebundenen Insulinantagonisten im Serum. So konnten LOWY und Mitarb. (55) zeigen, daß dieser Antagonist die Aktivität von Insulin, das zu Rattenfettgewebe gegeben wird, nicht reduziert. Dagegen war die Glucoseaufnahme des Rattenzwerchfells bei Anwesenheit des Antagonisten verringert. ANTONIADES und GUNDERSON (1) haben gezeigt, daß das Rattenfettgewebe im Gegensatz zum Muskelgewebe fähig ist, protein-gebundenes Insulin zu dissoziieren. Schließlich konnten KIPNIS und Mitarb. (47) zeigen, daß hormonell induzierte Seruminhibitoren der Insulinwirkung am Skelettmuskel gegenüber Fettgewebe unwirksam sind.

Wir haben vorne versucht, eine kausale Beziehung zwischen Hypertonie und Diabetes aufzuzeigen. Sieht man sie im Zusammenhang mit der hier angedeuteten Beziehung zwischen Adipositas und Diabetes mellitus, so zeichnet sicheeine Kausalkette ab, die die Glieder der Trias Hypertonie, Adipositas und Diabetes mellitus lückenlos miteinander verbindet.

Zu den in der Diskussion nicht erwähnten Abschnitten des Kapitels IV finden sich kurze diskutierende Beiträge aus Gründen der Übersichtlichkeit in den einzelnen Abschnitten selbst.

## Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 20 normalgewichtigen Hypertonikern wurden intravenöse Belastungen mit Glucose und Tolbutamid durchgeführt. Neben der Glucosetoleranz wurde das Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren und des immunologisch meßbaren Insulins geprüft. Die Hälfte der untersuchten Hypertoniepatienten zeichnete sich durch eine verminderte Glucosetoleranz, erhöhte Nüchternspiegel der nicht veresterten Fettsäuren und ein abnormes Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren nach der Glucosebelastung aus. Unabhängig von der Glucosetoleranz war bei allen Hypertonikern nach der Glucosebelastung eine erhöhte Insulinsekretion nachweisbar. Die Bedeutung dieser Befunde wird diskutiert.

# L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S


1. ANTONIADES, H.N., GUNDERSON, K.:
Studies in state of insulin in blood: dissociation of purified human blood insulin complex(es) by incubation with adipose tissue extracts in vitro.
Endocrinology 68, 36, (1961)

2. BETTGE, S.: Untersuchungen über die Urinausscheidung der sympathiko-mimetischen Hormone bei Hypertonikern.
Z. Kreisl.forsch. 49 (1960), 543

3. BIERMANN, E.L., V.P. DOLE, T.N. ROBERTS:
An abnormality of NEFA-metabolism in diabetes mellitus.
Diabetes 6, 475, (1957)

4. BODEN, G., J.S. SOELDNER and A. MARBLE:
Increased serum human growth hormone in prediabetic males following stimulation by intravenous tolbutamide and intravenous glucose.
6. Kongr. d. Internat. Diabetes Föderation, Stockholm 1967

5. BÖHLE, E. und W. SCHRADE:
Über latente Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei nichtdiabetischen Arteriosklerotikern.
Münch. med. Wschr. 102, 565, (1960)

6. BOTTERMANN, P., K. SCHWARZ und K. KOPETZ:
Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität im Serum beim Cushing-Syndrom und bei der Fettsucht.
11. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie (1964), 162

7. BOTTERMANN, P., K. SCHWARZ, K. KOPETZ und M. DAMBACHER:
Bestimmung der mit Antikörpern hemmbaren und nicht hemmbaren Seruminsulinaktivität bei der Fettsucht und das Verhalten nach intravenösen Glukosegaben.
Klin. Wschr. 44, 473, (1966)

8. BOTTERMANN, P., K. SCHWARZ, R. SCHULZE-SÖLDE und M. DAMBACHER: Untersuchungen über den Fettstoffwechsel bei der Fettsucht.
Diabetologia 1, 180, (1965)

9. BRAUNSTEINER, H., R. DI PAULI, S. SAILER und F. SANDHOFER:
Hyperlipämie und latenter Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 43, 715, (1965)

10. BRUNJES, SH.: Catecholamine metabolism in essential hypertension.
New Engl. J. Med. 271, 120, (1964)

11. BÜNGELER, W.: Die Definition des Geschwulstbegriffes und die Abgrenzung der Hyperplasie gegenüber den Geschwülsten.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 35, (1952), 10

12. CARLSON, L.A., J. ÖSTMAN:
In vitro studies on the Glucose Uptake and Fatty Acid Metabolism of Human Adipose Tissue in Diabetes Mellitus.
Acta Med. Scand. 174, (1963), 215 - 218

13. CONARD, V.: Mesure de l'Assimilation du Glucose: Bases theoretiques et Applications cliniques.
Acta gastroent. belg. 18, (1955), 803

14. CONN, J.W.: Hypertension, the Potassium Ion and Impaired Carbohydrate Tolerance.
New Engl. J. Med. 273, (1965), 1135

15. CONN, J.W., D.R. ROVNER, E.L. COHEN and R.M. NESBIT:
Normokalemic Primary Aldosteronism. Its Masquerade as "Essential" Hypertension.
J. Amer. med. Ass. 195, (1966), 21

16. DAWEKE, H., JAHNKE, K., R. RÜENAUVER, H. LIEBERMEISER, W. SCHILLING und D. GRÜNEKLEE:
Investigation of carbohydrate and fat metabolism in prediabetes.
6. Kongr. d. Internat. Diabetes Föderation, Stockholm 1967

17. DAWEKE, H., R. VAN LANDEGHEM, I. BACH, H. ZIMMERMANN und A. BREITBACH: Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität und der physiologischen Insulinreserve bei schwerer Adipositas.
Klin. Wschr. 43, (1965), 185

18. DIEM, K.: Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, Basel 1960

19. DIETERLE, P., K.P. EYMER, P. KIEFHABER, P.C. SCRIBA und K. SCHWARZ: Neuere diagnostische Möglichkeiten zur Erfassung eines latenten Diabetes mellitus.
12. Symp. dtsch. Ges. Endokrinologie und 2. Tag. dtsch. Diabetes-Ges., Wiesbaden 1966

20. DOLE, V.P. and H. MEINERTZ:
Microdetermination of Long-chain Fatty Acids in Plasma and Tissues.
J. biol. Chem. 235, (1960), 2595

21. DON P. JONES and R.A. ARKY:
Effects of Insulin on Triglyzeride and Free Fatty Acid Metabolism in Man.
Metabolism 14, (1965), 1287

22. DOST, F.H.: Der Blutspiegel.
Leipzig 1953, S. 314 ff.

23. DRAZIN, M.L.: Glucose Tolerance in Hypertension and Obesity.
Diabetes 2, (1953), 433

24. EDER, M., K. SCHWARZ:
Die Beziehung der Größe und Funktion der Nebennierenrinde zu Hypertonien, Herzklappenfehlern und zur Herzinsuffizienz
Klin. Wschr. 38, (1960), 641

25. EYMER, K.P., K. SCHWARZ und F. WEINGES:
Das Verhalten der veresterten und nicht veresterten Fettsäuren unter dem Einfluß von Glukagon und Insulin beim Menschen.
Klin. Wschr. 39, (1961), 631

26. FRANCKSON, J.R.M., OOMS, H.A., R. BELANNS, V. CONARD und P.A. BASTENIE: Physiologic Significance of The intravenous Glucose Tolerance Test.
Metabolism 11, (1962), 482

27. FROESCH, E.R., A.E. RENOLD and N.B. MC WILLIAMS:
Specific Enzymatic Determination of Glucose in Blood and Urine Using Glucose Oxidase.
Diabetes 5, (1956), 1

28. GEORGES, R.J., L.G. WHITBY:
Urinary excretion of metabolites of catecholamines in normal individuals and in hypertensive patients.
J. Clin. Path. 17, (1964), 64

29. GORDON, R.S.: Unesterified fatty acid in human blood plasma. II. The transport function of unesterified fatty acid.
J. Clin. Invest. 36, (1957), 810

30. HACKENBROCH, M.H., W. HOLLMANN und F. MENDELIN:
Langes Krankenlager und Blutzuckerspiegel.
Vortrag 52. Kongreß d. Orthop. Gesellschaft, Stuttgart 1965

31. HALES, C.N., P.J. RANDLE:
Immunoassay of insulin with insulinantibody precipitate.
Biochem. J. 88, (1963), 137

32. HÄRLE, F.: Hypertonie und Blutzucker.
Z. Klin. Med. 92, (1921), 124

33. HASSELBLATT, A.:Biochemische Gesichtspunkte zur Erklärung der blutzuckersenkenden und antidiabetischen Wirksamkeit von Sulfonylharnstoffderivaten.
Internist 7, (1966), 369

34. HASSELBLATT, A. und J. SCHMIETA:
Aktivierung von gebundenem Insulin durch Tolbutamid.
Klin. Wschr. 39, (1960), 910

35. HEIMSOTH, V. und F. HARTMANN:
Klinische Bewertung der Kohlehydratstoffwechselstörung durch Saluretika.
Dtsch. Med. Wschr. 90, (1965), 1467

36. HERRICK, W.W.: Hypertension and Hyperglycemia.
J. Amer. med. Ass. 81, (1923), 1942

37. HERTELENDY, F., L.J. MACHLIN, R.S. GORDON, M. HORINO and D.M. KIPNIS: Lipolytic Activity and Inhibition of Insulin release by Epinephrine in the Pig. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 121, (1966), 675

38. HIRATA, Y., M. HORINO, M. ITO, M. YAMAUCHI, M. MAKINO, T. SATO and A. HOSOSAKO: A Diabetes Detection Study in Kyushu, Japan. Diabetes 11, (1962), 44

39. JAHNKE, K., F.A. GRIES, H. WALLENFELS und H. SCHULTE: Verhalten von Metaboliten des Fettstoffwechsels im Serum adipöser und nichtadipöser Personen unter Grundumsatzbedingungen. Klin. Wschr. 42, (1964), 1016

40. JENKINS, D.J.A.: Modern concept of free-fatty-acid and blood glucose homoeostasis in diseases involving altered lipid metabolism. Lancet (1967), ii 341

41. JULITZ, R. und H. TRAUTWEIN: Früherkennung des Diabetes mellitus mit dem Tolbutamidtest vor allem bei Adipösen, Hypertonikern und Gefäßkranken. Med. Welt (1966), 881

42. KAHLENBERG, A. and N. KALANT: The Effect of Insulin on Human Adipose Tissue. Canadian J. Biochem. 42, (1962), 1623

43. KARAM, J.H., G.M. GRODSKY and P.H. FORSHAM: Excessive Insulin Response to Glucose in Obese Subjects as Measured by Immunochemical Assay. Diabetes 12, (1963), 197

44. KARAM, J.H., S.G. GRASSO, L.C. WEGIENKA, G.M. GRODSKY and P.H. FORSHAM: Effect of Selected Hexoses, of Epinephrine and of Glucagon on Insulin Secretion in Man. Diabetes 15, (1966), 571

45. KARL, H.J. und L.RAITH: Die Corticosteronsekretion bei Hypertonie. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71, (1965), 370

46. KERSCHBAUM, A., S.BELLET, J. JIMENEZ and L.J. FEINBERG: Differences in effects of Cigar and Cigarette Smoking on Free Fatty Acid Mobilization and Catecholamine Excretion. J. Amer. med. Ass. 195, (1966), 1095

47. KIPNIS, D.M., F.A. RIDDICK, J. WILLIAMSON and P. LACY: Demonstration that hormonally determined serum inhibitors of insulin action on skeletal muscle are ineffektive on adipose tissue. J. Lab. Clin. Med. 58, (1961), 836, (Abst.)

48. KNICK, B.: Definitionen und Klassifikation des Diabetes mellitus. Schweiz. med. Wschr. 96,(1966), 1007

49. KOBAYASHI, Y.: The frequency of diabetes in Japan and the therapy of diabetes in the early stages. Med. of Japan in 1959, 1, (1959), 641

50. KORNEL, L., K.MOTOHASHI: Corticosteroids in Human Blood: II. Free and Conjugated 17-Hydroxycorticosteroids in Essential Hypertension. J. clin. Endocr. 25, (1965), 904

51. KORNEL, L. and R. TAKENDA: Studies on Steroid Conjugates: V. Urinary 17-Hydroxycorticosteroids in Essential Hypertension. J. clin. Endocr. 27, (1967), 233

52. KRIS, A.O., R.E. MILLER, F.E. WHERRY and J.W. MASON: Inhibition of Insulin Secretion by Infused Epinephrine in Rhesus Monkeys. Endocrinology 78, (1966), 87

53. LANGE, H.-J. und B. KNICK: Vermehrte Informationsausnutzung beim Auswerten der intravenösen Tolbutamidtests. Klin. Wschr. 43, (1965), 215

54. LIEBEGOTT, G.: Die Pathologie der Nebennieren. Verh. Dtsch. Ges. Path. 36, (1953), 21

55. LOWY, C., G. BLANCHARD and D. PHEAR: Antagonism of insulin by albumin. Lancet I, (1961), 802

56. MINTZ, D.H., J. FINSTER and M. STEPT: Effect of Angiotensin II on Immunoreactive Insulin. J. clin. Endocr. 27, (1967), 671

57. MOHLER, H.K.: Hypertension and Hyperglycemia. J. Amer. med. Ass. 84, (1925), 243

58. MURCHISON, L.E. and T. FYFE: Effects of cigarette smoking on serum-lipids, blood-glucose and platelet adhesiveness. Lancet, Juli 23, (1966), 182

59. NAKAMURA, H., G. FALUDI and J.J. SPITZER: Changes of Individual Free Fatty Acids During Glucose Tolerance Test. Diabetes 16,(1967), 175

60. NEUBAUER, E.: Über Hyperglykämie bei Hochdrucknephritis und die Beziehungen zwischen Glykämie und Glucosurie beim Diabetes mellitus. Biochem. Z. 25, (1910), 284

61. NYE, E.R.: Glucose-Tolerance-Test in Hypertensive Persons. Brit. Med. J. 2, (1964), 727

62. OBERDISSE, K., H. BLANK und K.A.HÜTER: Die Erfassung praediabetischer Zustände. Klin. Wschr. 40,(1962), 446

63. O'HARE, J.P.: Glucose Tolerance Test in Chronic Vascular Hypertension.
Amer. J. Med. Sci. 159,(1920), 369

64. PORTE, D., A. GRABER, K. KUZUYA and R.H. WILLIAMS: Epinephrine inhibition of insulin release.
J. clin. Invest. 44,(1965), 1087

65. RANDLE, P.J., P.B. GARLAND, C.N. HALES and E.A. NEWSHOLME: The Glucose Fatty-Acid Cycle, its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances of Diabetes mellitus.
Lancet I (1963), 785

66. RENOLD, A.E. and G.F. CAHILL, JR. (Editors): Handbook of Physiology, Section 5: Adipose Tissue.
Washington, 1965

67. RENOLD, A.E., O.B. CROFFORD, W. STAUFFACHER and B. JEANRENAUD: Hormonal Control of Adipose Tissue Metabolism, with Special Reference to the Effects of Insulin.
Diabetologia 1,(1965), 4

68. ROMCKE, O.: Der Blutzucker im älteren Alter, insbesondere bei hypertonischen Zuständen.
Acta med. Scand. Suppl. 39, (1931),1

69. SCHILLING, W.H., K. OBERDISSE, K.A. HÜTER, H. BLANK: Vergleichende Untersuchungen mit der oralen und intravenösen Glukosebelastung zur Erfassung einer verminderten Kohlehydrattoleranz.
Diabetologia 1, (1966), 187

70. SCHWARZ, K., K.F. WEINGES, K.P. EYMER und K. KOPETZ: Das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität im Blut bei Patienten mit einem Cushing-Syndrom während einer Glucose-Doppelbelastung.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 68, (1962), 289

71. SCRIBA, P.C., K. SCHWARZ und G.G. HOFMANN: Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung eines latenten Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 91,(1966), 753

72. SHAFRIR, E. and A. GUTMAN: Patterns of Decrease of Free Fatty Acids During Glucose Tolerance Tests.
Diabetes 14, (1965), 77

73. SHAPIRO, A.P., E. PEREZ-STABLE and S.E. MOUTSOS: Coexistence of Renal Arterial Hypertension and Diabetes mellitus.
J. Amer. med. Ass. 192, (1965), 813

74. STRÖDER, W.: Inaug.-Dissertation
München 1968

75. STURM, A.: Katecholamine und essentielle Hypertonie.
Dtsch. med. Wschr. 92, (1967), 38

76. TARNOWSKI, W.: Zur Pathogenese der diabetischen Fettstoffwechselstörung.
Med. Welt, (1966), 1859

77. WAHLBERG, F.: The intravenous Glucose Tolerance Test in Atherosclerotic Disease with special Reference to Obesity, Hypertension, Diabetic Heredity and Cholesterol Values.
Acta med. Scand. 171, (1962), 1

78. WELBORN, T.A., A. BRECKENRIDGE, A. RUBINSTEIN, C.T. DOLLERY and T.R. FRASER:
Serum-Insulin in Essential Hypertension and in Peripheral Vascular Disease.
Lancet I (1966), 1336

79. WILLIAMS, R.H. and J.W. ENSICK:
Secretion, Fates and Actions of Insulin and Related Products.
Diabetes 15, (1966), 623

80. ZIMMER, G., F.A. GRIES und K. JAHNKE:
Das Verhalten von Metaboliten des Fettstoffwechsels im Serum adipöser und nichtadipöser Personen bei oraler Kohlenhydratzufuhr und kurzfristiger Nahrungskarenz.
Klin. Wschr. 42, (1964), 1020

# L E B E N S L A U F

Am 17. 2. 1941 wurde ich in Nürnberg geboren. Vom 1. 9. 1947 bis zum 15. 6. 1952 besuchte ich fünf Klassen der Volksschule in Fürth, anschließend die Oberrealschule Fürth, an der ich auch nach neun Jahren, am 19. 7. 1961, das Abitur ablegte. Nach einer Prüfung am 15. 8. 1961 wurde mir das "Stipendium für besonders Begabte" vom Bayrischen Staat bewilligt.

Vom 2. 10. 1961 bis zum 30. 9. 1962 leistete ich meine Wehrpflicht bei der Bundeswehr ab.

Am 1. 11. 1962 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Erlangen, wo ich auch die naturwissenschaftliche Vorprüfung und die ärztliche Vorprüfung ablegte. Für die Zeit des 7. und 8. Semesters war ich an der Universität München immatrikuliert (vom 1. 11. 1965 bis zum 30. 10. 1966). Anschließend bin ich wieder an die Universität Erlangen zurückgekehrt. Dort legte ich auch nach elf Semestern, im Frühjahr 1968, die ärztliche Prüfung ab.

Fürth, 10. August 1968

Horst Felix

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990